

Aus dem Institut für Arbeits-, Sozialmedizin
und Epidemiologie der
Medizinischen Fakultät Charité der
Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Zu Leberkrebs und Arbeitsplatzexposition bei Frauen

Ergebnisse im Rahmen einer internationalen Fall-Kontroll-Studie zu Leberkrebsrisiko
und Steroidhormon-Nutzung bei Frauen

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

Klaas Heinemann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. Willich
2. PD Dr. G.E. Heuchert
3. Prof. Dr. J. Haerting

eingereicht: 11. August 1999
Datum der Promotion: 22. Mai 2000

Abstrakt

Bei Frauen wurde der Zusammenhang zwischen berufsbedingten Expositionen und dem primären Leberzellkarzinom (HCC) bisher nur sehr eingeschränkt diskutiert, das heißt, es gibt bisher kaum Forschungsergebnisse.

Diese Arbeit zeigt die Ergebnisse einer internationalen Fall-Kontroll-Studie bei Frauen. Es wurden 317 HCC-Fälle und 1789 Kontrollen ohne diese Erkrankung untersucht. Grenzwertig signifikant erhöhte, adjustierte Risikoschätzer (Odds Ratio=OR) konnten für Beschäftigte in der Landwirtschaft (OR=2.50, 95% Konfidenzintervall: 1.28-4.88) und der chemischen Industrie (2.37 (1.04-5.41)) gefunden werden. Andere, nicht-signifikant erhöhte Werte fanden sich bei Frauen, die in der pharmazeutischen Industrie, in der Plastik- und PVC-Produktion, in der Schlachtereie und in der Textilindustrie beschäftigt waren. Allerdings zeigten die jeweiligen Risikoschätzer nur eine geringe Konsistenz zwischen drei verschiedenen Analyseverfahren. Desweiteren zeigte keine der Analysen einen linearen Trend mit zunehmender Zeitdauer der Exposition. Die Anzahl der exponierten Fälle und Kontrollen waren aber in vielen der Berufsgruppen sehr klein, und damit auch die Studien-Power und die Präzision. Wir konnten keinen ernstzunehmenden und konsistenten Beleg für eine Beziehung zwischen HCC bei Frauen und berufsbedingten Expositionen aufzeigen. Nichtsdestotrotz, auch schwache Hinweise auf berufsbedingte Risiken rechtfertigen weitere sorgfältige Betrachtungen in zukünftigen Studien.

Schlagworte:

Fall-Kontroll-Studie; Hepatozelluläres Karzinom; berufsbedingte Exposition; Frauen

Abstract

The association of occupational variables and hepatocellular cancer (HCC) is discussed with particular reference to women, as little research has been undertaken on their behalf. This paper reports the results of an international case-control study concerning women and involves 317 cases of HCC and 1789 controls without HCC.

Working in the chemical industry and in farming was shown to have only a marginally significant risk associated with HCC: adjusted occupational risk (OR) and 95% confidence interval 2.37 (1.04-5.41) for the chemical industry and 2.50 (1.28-4.88) for farming. Other non-significantly elevated ORs were observed in the pharmaceutical, plastics, PVC-producing, textile-producing and butchery industries. Little consistency was found among the risk estimates for HCC, based on three different analytical approaches. None of the analyses showed a linear trend of risk with increasing duration of exposure. However, the numbers of exposed cases and controls were small for many of the occupations and therefore the study power and precision were low. We failed to find important and consistent evidence for a relationship between HCC in women and occupational variables. However, even weak evidence of occupational risk warrants careful consideration in future studies.

Key words:

hepatocellular cancer; occupational exposure; case-control study; women

Einleitung	5
Stand der Forschung und Ableitung der Fragestellungen	7
Risiken ohne Arbeitsplatzbezug	10
Arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren	10
Ableitung der Fragestellungen dieser Arbeit	12
Methoden	14
Beschreibung der Fälle:	14
Beschreibung der Kontrollen	15
Methodik der Informationsgewinnung	17
Methodik der Codierung	21
Methodik der Auswertung	25
Eigener Anteil an der Untersuchung zu berufsbedingten Leberkrebsrisiken	29
Ergebnisse	30
Response Rate	30
Fall-Untergruppen	30
Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen	32
Risikofaktoren für HCC und potentielle Confounder: Zusammenhänge mit potentiellen beruflichen Risiken	35
Berufliche Risiken: Berufsgruppen	40
Exposition mit bestimmten Noxen	52
Job-Exposure-Matrix	58
Diskussion	62
Methodische Fragen	62
Landwirtschaft	63
Textilindustrie und Reinigungsgewerbe	66
Gastronomiegewerbe	68
Chemische Industrie	69
Farben und Lösungsmittel	69
Andere Berufsgruppen bzw. berufliche Expositionen	71
Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen dieser Untersuchung	72
Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	79
Anhang	84

Einleitung

Im letzten Jahrzehnt wurde in der Literatur wiederholt darüber berichtet, daß die Leber-Karzinom-Inzidenz beider Geschlechter leicht ansteigt, besonders in Ländern mit einer höheren Hepatitis-Prävalenz (Muir 1987, Parkin 1988, Munoz 1987, Stuver 1994)

In der Vergangenheit wurden bereits viele Risikofaktoren für die Entstehung eines primären Leberzell-Karzinoms in der Fachliteratur beschrieben. Neben den beiden Hepatitiden B und C als wichtigste Risikofaktoren (Kekulé 1994) spielen folgende Faktoren eine Rolle: Aflatoxin-kontaminierte Nahrungsmittel (Bruce RD 1990), Alkoholmissbrauch (Nalpas 1995), verschiedene Medikamente wie z.B. Thorotrast und Immunsuppressiva, anabolisch wirkende Steroide und andere (Stanozolol, Clofibrat, Azathioprin [Anthony 1993]). Auch Steroid-Hormon-Kontrazeptiva wurden in den letzten Jahrzehnten immer wieder als Risikofaktor diskutiert (Henderson 1983, Kew 1990), doch einige neuere Studien konnten kein erhöhtes Risiko finden (The Collaborative MILTS Project Team 1997).

Auch über mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Berufen bzw. Tätigkeiten und der Entstehung eines primären Leberzell-Karzinoms wurde in der Literatur berichtet, z. B. für Textilarbeiter (Chow 1993), für Beschäftigte in Textilreinigungen (Lynge 1995), für Landarbeiter und andere in der Landwirtschaft Tätige (Stemhagen 1983) und für bestimmte Berufe in der metallverarbeitenden Industrie (Urbaneja-Arrue 1995), der Gastronomie (Kauppinen 1992) und der ölverarbeitenden Industrie (Suarez 1989, Teta 1991).

Das Primärziel der Multizentrischen Internationalen Leber-Tumor-Studie (Heinemann 1996, The Collaborative MILTS Project Team 1997) bei Frauen war es, mögliche Zusammenhänge zwischen der Benutzung von oralen Kontrazeptiva (OC) und dem Auftreten eines primären Leberzell-Karzinoms aufzudecken. Aber auch die anderen oben genannten Risikofaktoren wurden näher betrachtet, da diese möglicherweise ein erhöhtes Risiko bei OC-Nutzern erklären könnten.

Das Ziel dieser Arbeit ist es hauptsächlich, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Risiko, ein Leberzell-Karzinom zu entwickeln, und der Ausübung bestimmter beruflicher

Tätigkeiten bzw. der Exposition zu bestimmten Noxen zu bestimmen. Der Aufbau und Umfang dieser Studie machte es möglich, viele andere mögliche Risikofaktoren (inkl. Hepatitis B und C) bei den statistischen Auswertungen zu berücksichtigen, die bei Nicht-erfassung möglicherweise die Ergebnisse verfälscht hätten.

Stand der Forschung und Ableitung der Fragestellungen

Weltweit erkranken jährlich etwa 250.000 Personen (170.000 männliche, 80.000 weibliche) an bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-9: 155), d.h. es ist bei Frauen deutlich seltener. Damit rangiert der Leberkrebs mit einem Anteil von 4% an allen bösartigen Neubildungen auf Platz 8 der Häufigkeit bei Frauen. Die Inzidenz ist mit geographischen Schwankungen verbunden: Für Frauen liegt sie in Nord-Amerika bei 1,5 Fällen je 100.000, in West- und Nord-Europa bei 2,5, in Süd-Europa bei 6 und Ost-Asien (einschließlich China und Japan) bei 7. Betrachtet man die Altersgruppe bis 60 Jahre, so ergeben sich für diese Gebiete Inzidenzraten von 0,5/ 0,8/ 2,0 bzw. 2,3 je 100.000. In absoluten Zahlen heißt das in der Altersgruppe der bis 60jährigen Frauen etwa 500 Neuerkrankungen jährlich in Nord-Amerika, 250 in Deutschland, 2500 in Europa, 10.000 in Ost-Asien und 20.000 weltweit. In der Literatur der letzten Dekade wurde wiederholt berichtet, daß die Inzidenz des Leberkrebs allmählich bei beiden Geschlechtern ansteigt, d.h. vor allem in Ländern, in denen Hepatitis B-Infektionen prävalent sind (Muir C 1987, Parkin DM 1988, Munoz N 1987, Stuver SO 1994).

Aus Daten einer 1994/ 95 durchgeführten Umfrage bei 36 Krebsregistern Europas (ZEG 1995) haben wir einige Register beispielhaft ausgewählt, um Trends der altersstandardisierten Leberkrebsraten bis 1990/ 92 zu zeigen (Tab.1/ 2). Zusammengefaßt kann man schlußfolgern, daß es keine sehr ausgeprägten Veränderungen der HCC-Inzidenzraten bei Frauen gibt und auch keine ausgeprägten Trendunterschiede zwischen den Geschlechtern in der letzten Dekade. Wegen der relativ kleinen Basis-Bevölkerung vieler Register sind die jährlichen altersspezifischen Raten erheblichen Zufallsschwankungen ausgesetzt.

Tab. 1 Zeitlicher Trend altersstandardisierte Inzidenzraten für „Leberkrebs“ (155 ICD 9) bei Frauen (ohne Altersbegrenzung). Erhebung aus internationalen Krebsregistern, die dem Standard der IARC Register entsprechen. Überlassung der Daten durch die entsprechenden Registerleitungen 1994 an das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung Berlin (interner Forschungsbericht). Die unterschiedliche Zusammenfassung der Zeiträume erfolgte durch die berichtenden Register selbst.

	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
Saarland, Germany						4,0					1,5					1,6					1,6							
Birmingham and West Midlands Region, England						0,5				0,4						0,6					0,6			0,7				
South Thames Region, England	0,6	0,4	0,4	0,7	0,5	0,6	0,4	0,4	0,7	0,5	0,5	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,8	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,0	1,1	1,0	1,0
England																1,2					1,1			1,2	1,3	1,3	1,2	1,7
Scotland						0,3					0,4					0,6					0,7				1,1			
Oxford Region, England																1,0				0,9								
Trent Region, England				0,5							0,9					0,7					0,9							
South West Region, England				0,7																	0,9							
Denmark						1,6				1,6						2,3					2,1				1,9			
GDR						1,4				1,4						1,4					1,5			1,7	1,6			
Finland								1,6	2,1	1,5	1,8	1,8	1,8	2,2	2,5	1,8	2,3	1,9	1,8	1,9	2,3	2,1	2,6	1,8	2,4	2,0	2,0	
Geneva, Switzerland							1,4				1,3					1,5				1,8						1,6		
Ireland																0	0	0	0	0,2	0,3	0,4	0	0	0	0	0	0,5
Norway																2,3	1,1	1,0	0,9	1,0	1,4	1,1	0,7	1,0	1,0	1,2	1,2	
Sweden					1,4				1,8							2,7					2,6						1,8	
Slovakia				6,1	5,5	5,2	5,1	4,4	3,7	3,9	4,6	4,2	4,2	3,0	2,8	2,7	2,4	2,7	2,7	2,8	2,9	2,1	2,1	2,1	3,0	2,1		
Slovenia						0,8				0,9					1,2					1,5					0,9			

Tab. 2 Zeitlicher Trend altersstandardisierte Inzidenzraten für „Leberkrebs“ (155 ICD 9) bei Männern (ohne Altersbegrenzung). Erhebung aus internationalen Krebsregistern, die dem Standard der IARC Register entsprechen. Überlassung der Daten durch die entsprechenden Registerleitungen 1994 an das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung Berlin (interner Forschungsbericht).

Die unterschiedliche Zusammenfassung der Zeiträume erfolgte durch die berichtenden Register selbst.

Saarland, Germany	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
					5,6					2,6						3,0				4,0					3,9			
Birmingham and West Midlands Region, England					0,9					1,4						1,3				1,6				1,6				
South Thames Region, England	1,2	1,2	0,8	1,1	1,1	1,4	1,0	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,6	1,3	1,2	1,7	1,7	1,3	1,5	2,1	2,3	1,8	2,6	2,3	2,4	2,1	2,7	2,5
England																2,9				2,9				2,8	2,9	3,1	3,1	3,2
Scotland																												
Oxford Region, England					1,0						1,1					1,4										1,7		
Trent Region, England				1,0							1,5					1,8									1,3			
South West Region, England				1,2												1,2									1,7			
Denmark					2,9					2,9						3,6					4,0				3,4			
GDR					3,2						3,6					3,6					3,9			4,1	3,9			
Finland								3,0	3,3	3,6	3,8	3,5	2,8	3,7	3,6	4,0	3,3	4,0	4,2	4,6	4,4	4,2	3,8	3,9	3,7	3,8	4,1	
Geneva, Switzerland							9,8				9,7					10,2					9,8					11,2		
Ireland																	0	0,4	0	0,7	0,4	0,7	1,4	1,0	0,5	1,7	1,1	0,2
Norway																3,1	1,6	2,2	2,0	2,0	2,3	2,2	1,8	1,9	1,4	1,8	2,4	
Sweden				2,9					3,4							4,7					4,5						3,5	
Slovakia				6,6	6,5	6,6	6,3	6,9	6,1	6,0	6,1	7,2	6,1	5,2	4,5	5,5	5,1	5,2	5,3	5,8	6,0	5,3	5,1	6,1	5,9	5,8		
Slovenia					1,6					2,0					2,0					3,4					2,8			

Risiken ohne Arbeitsplatzbezug

Viele Risikofaktoren für das Primäre Leberzell-Karzinom wurden in der Literatur beschrieben, vor allem solche, die keinen oder nur geringen direkten Bezug zum Arbeitsplatz haben. Dabei spielen die beiden Hepatitiden B und C die wohl wichtigste Rolle (Kekulé 1994, Okuda 1987). Es wird geschätzt, daß chronische Hepatitis B Infektion für 55-95% der Leberzellkarzinome in bestimmten Bevölkerungen verantwortlich ist (WHO 1994). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist der Umgang bzw. die Aufnahme von Aflatoxin-kontaminierten Nahrungsmitteln (Bruce 1990). Dies spielt besonders in wärmeren Regionen (z.B. Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika) eine Rolle.

Auch der Alkoholmißbrauch und die oft daraus resultierende oder dadurch unterstützte Entwicklung einer Leberzirrhose wird als Ursache für die Entstehung des HCC diskutiert (Nalpas 1995).

Die Leberkrebsinduzierende Wirkung des Kontrastmittels Thorotrast gilt als gesichert, aber auch immunsuppressive Medikamente, Anabolika und einige andere Medikamente, wie z.B. Stanozole, Clofibrate, Azathioprine werden als mögliche Risikofaktoren gehandelt (Anthony 1993).

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Benutzung von oralen Kontrazeptiva und der Entwicklung eines HCC wurde in den vergangenen Jahren wiederholt hingewiesen (WHO 1992, WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1989, Thomas 1991, Prentice 1991, Henderson 1983, Neuberger 1986, Forman 1986, La Vecchia 1989, Palmer 1989, Kew 1990, Hsing 1992, Tavani 1993). Neuere Studien fanden einen sehr fraglichen oder gar keinen Zusammenhang (WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1991, The Collaborative MILTS Project Team 1997). Neuere toxikologisch-experimentelle Untersuchungen erbrachten Hinweise, daß speziell ein in oralen Kontrazeptiva benutztes Progesteron (CPA) eine kanzerogene Wirkung auf Leberzellen haben könnte (Neumann 1992, Topinka 1993, Marelli 1994). Solche Risiken wurden in epidemiologischen Studien nicht bestätigt (Heinemann 1997, Raabe 1996). Über Einzelfälle wurde jedoch berichtet (Watanabe 1994).

Arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren

Auch über die Verbindung zwischen dem Leberzell-Karzinom und bestimmten beruflichen Expositionen wurde in der Literatur seit Jahren berichtet. Dabei gab es Berufsgrup-

pen und bestimmte Expositionen, die besonders häufig untersucht bzw. genannt wurden. Die meisten derartiger Studien beschäftigten sich jedoch vorrangig oder ausschließlich mit der Exposition von Männern.

Landwirtschaftliche Berufe/ Pestizide

Stemhagen et al. (1983) hat für verschiedene landwirtschaftliche Berufsgruppen ein signifikant erhöhtes Risiko gefunden, so z.B. für die Gruppe aller landwirtschaftlichen Berufe zusammen und für die Untergruppe „landwirtschaftliche Produktion“. Der Tatsache, daß vor allem über ein erhöhtes Risiko von Landarbeitern und Winzern berichtet wurde, weniger aber von Farmbesitzern und Managern, führte zu der Annahme, daß hauptsächlich der Umgang mit Chemikalien (Pestizide, Arsen) dieses erhöhte Risiko bedingen könnten. Auch Kauppinen (1992) konnte ein erhöhtes Risiko nur für die Gruppe „andere landwirtschaftliche Berufe“ nachweisen, in der sich hauptsächlich Melkerinnen befanden, auch wenn die Ergebnisse dieser Gruppe der Frauen nicht signifikant waren. Er führte dieses erhöhte Risiko hauptsächlich auf die Inhalation verschiedener Schimmelpilzhaltiger Stäube zurück. In anderen Landwirtschaftsberufen konnte er kein erhöhtes Risiko nachweisen. Blair (1993) hingegen fand in seiner Studie ein erniedrigtes Risiko sowohl in der männlichen sowie auch in der weiblichen Bevölkerungsgruppe. Katz (1987) konnte in seiner Studie ein nichtsignifikant leicht erhöhtes Risiko für Beschäftigte in der Landwirtschaft und für Arbeiter, die berufsbedingt Pestiziden ausgesetzt waren, finden. Da unsere Studie nur Leberkrebsereignisse bei Frauen umfaßt, möchten wir zu den genannten Ergebnissen mit unseren Daten Stellung nehmen.

Textilindustrie und –reinigung

Suarez (Suarez 1989) konnte in seiner Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für männliche Textilarbeiter aufzeigen, ebenso wie auch Chow (1993), der die Textilarbeiter noch in kleinere Untergruppen unterteilte. Als mögliche Ursache für dieses erhöhte Risiko wurde der berufsgebundene Umgang mit Tetrachloriden, Lösungsmitteln und Trichlorethylen genannt (Suarez 1989, Chow 1993). McLaughlin (1987) fand für männliche Beschäftigte in der Schuhfabrikation ein signifikant erhöhtes Leberkrebsrisiko. Für die Berufsgruppe der Textilreiniger gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse. Lynge (1994) und Stemhagen (1983) konnten ein signifikant erhöhtes Risiko aufzeigen, Suarez (1989) hingegen ein erniedrigtes Risiko, wenn auch nicht signifikant. Obwohl gerade in der Indust-

rie und im Reinigungsgewerbe in den letzten 10 Jahren ganz wesentliche Maßnahmen zur Sicherheit am Arbeitsplatz eingeführt wurden, wollen wir frühere berichtete Zusammenhänge einer neuen Bewertung unterziehen.

Gastronomiegewerbe

Im Gastronomiegewerbe waren es vor allen Dingen die Köche (Suarez 1989, Kauppinen 1992) und die Barfrauen (Stemhagen 1983), für die ein signifikant erhöhtes Risiko nachweisbar war. Als mögliche Ursache für das erhöhte Risiko von Köchen gab Suarez (1989) eine erhöhte Ansteckungsgefahr mit Hepatitis an (ähnlich bei Schlächtern), für die Barfrauen wurde der berufliche Umgang mit Alkohol genannt (Stemhagen 1983). Viele der mit höheren HCC-Risiko in Verbindung gebrachten Berufe/ Tätigkeiten sind zwar eine Domäne von Männern, dennoch werden wir diesen Fragen in unserer Frauenstudie nachzugehen versuchen.

Chemische Industrie

Chow (1993) fand für verschiedene Berufsgruppen der chemischen Industrie für Männer ein signifikant erhöhtes Risiko an Leberkrebs zu erkranken, z.B. chemical processors, raw chem. Manufacturing workers, other chemical workers. Für Frauen war zwar ebenfalls ein erhöhtes Risiko nachweisbar, dieses war aber nicht signifikant. Die Frage ist, ob wir diesen Befund bestätigen können.

Exposition zu Farben und Lösungsmitteln

Auch für die Exposition mit Farben oder Lösungsmitteln wurde in der Literatur über ein erhöhtes Leberzellkarzinom-Risiko berichtet. Kauppinen (1992) konnte für beruflich mit Farbstoffen exponierte Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko finden. Ein ebenfalls signifikant erhöhtes Risiko für Leberkrebs bei Lösungsmittlexponierten Frauen konnte Hernberg (1988) nachweisen, bei Männern ließ es sich nicht nachweisen. Diesen möglichen Zusammenhang mit unserer Studie zu bestätigen oder abzulehnen, stellen wir uns als Aufgabe.

Ableitung der Fragestellungen dieser Arbeit

Aus den obigen Ausführungen wird klar, daß wir mit den Daten dieser großen Europäi-

schen Fall-Kontroll-Studie untersuchen wollen, ob wir ähnliche Zusammenhänge bei Frauen nachweisen können. Darüber hinaus ist es auch Ziel, nach bisher nicht genannten oder untersuchten Zusammenhängen zu fahnden.

Im Einzelnen werden uns fünf Hauptfragestellungen beschäftigen:

Können wir auch bei Frauen erhöhtes Risiko für die Entwicklung des HCC nachweisen:

1. bei Beschäftigung in der Landwirtschaft bzw. Pestizidexponierten
2. bei Beschäftigung in der Textilindustrie und Textilreinigung
3. bei Beschäftigung im Gastronomiegewerbe
4. bei Beschäftigung in der chemischen Industrie
5. bei beruflicher Exposition zu Farben und Lösungsmitteln

Am Ende der Arbeit wollen wir zu diesen 5 Fragen explizit Stellung nehmen.

Methoden

Diese Krankenhaus-basierte Fall-Kontroll-Studie wurde im Zeitraum von Juli 1994 bis Juni 1996 in 6 Europäischen Ländern durchgeführt: Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Italien und Griechenland. Diese europaweite Durchführung hatte in erster Linie das Ziel, eine breite Mischung von Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlicher Inzidenz von HCC sowie Hepatitis B und C zu erfassen, aber auch heterogene berufsbedingte Expositionen von Frauen, sowie variierende Prävalenz der OC-Nutzung.

In das Projekt waren 64 Leberzentren in 31, überwiegend universitären Einrichtungen eingebunden (Anlage 1). Diese 31 Zentren wurden aus Gründen größerer Gruppenbesetzung zu 12 Zentren zusammengefaßt: 7 in Deutschland, und die Zentren in UK, Frankreich, Italien, Griechenland und Spanien zu jeweils einem Zentrum (in den 3 letztgenannten Ländern gab es jeweils nur ein teilnehmendes Leberzentrum).

Beschreibung der Fälle:

Definition von Fällen

In dieser Studie wurden als Fälle Frauen im Alter unter 65 Jahren mit definitiver oder wahrscheinlicher Diagnose eines Leberzell-Karzinoms auf Krankenhaus-Basis erfaßt. Eine wahrscheinliche Diagnose basierte entweder auf einem positiven Befund eines bildgebenden Verfahrens (Sonographie, CT, MRT) oder auf einem klar erhöhten AFP-Blutspiegel (500+units). Eine definitive Diagnose basierte auf einer positiven histologischen Bestätigung des Tumortyps. Mögliche Fälle, bei denen nur die klinische Diagnose HCC gestellt wurde, wurden nicht als Fälle akzeptiert. Die Entscheidung über die Einteilung zweideutiger Fälle übernahm eine Expertengruppe, die aus einem Pathologen, einem Chirurgen und einem Internisten/ Hepatologen bestand.

Als Quellen für die Auffindung von Fällen wurden Kliniken für Innere Medizin (Gastroenterologie, Hepatologie), für Abdominale Chirurgie, für Radiologie oder Röntgendiagnostik, Pathologische Institute oder Abteilungen für Onkologie oder Onkologische Zentren angesehen (Details siehe Manual of Operations 1994).

Bei verstorbenen Frauen mit Leberzell-Karzinom wurde versucht, den nächsten Angehörigen für ein Interview zu gewinnen. Als nächster Angehöriger wurde jene Person defi-

niert, die am ehesten die gestellten Fragen beantworten konnte, unabhängig davon, ob es ein Verwandter war oder nicht.

Ein- und Ausschlußkriterien für Fälle

Einschlußkriterien: Frauen unter 65 Jahre mit HCC, wenn dieses nach dem 1 Juli 1990 diagnostiziert wurde.

Ausschlußkriterien: männliches Geschlecht, Alter von 65 oder darüber, nicht hepatocelluläre, primäre Lebertumoren, sekundäre Lebertumoren, maligne Tumoren in anderen Körperorganen, Lebermetastasen von anderen Tumoren, rein klinische Diagnose eines HCC, unüberwindliche Sprachprobleme und andere Kooperationsschwierigkeiten.

Die Fallerfassung erfolgte in den beteiligten Studienzentren sowohl für 4 Jahre retrospektiv (historisch) als auch für 2 Jahre prospektiv. Der Schwerpunkt lag bei der prospektiven Erfassung während der zweijährigen Feldarbeitszeit der Studie.

Beschreibung der Kontrollen

Definition der Kontrollgruppe

Für jeden Fall sollten im Durchschnitt vier Kontrollen derselben 5-Jahres-Gruppe rekrutiert werden. Diese sollten nach Festlegung des die Studie überwachenden internationalen „Scientific Advisory Committee“ (Anlage 1) aus drei verschiedenen Quellen stammen: 2 allgemeine Krankenhauskontrollen, 1 Krankenhauskontrolle mit einer anderen Tumor-Diagnose und mindestens 1 Bevölkerungs-Kontrolle. Der Grund dafür war, daß mögliche unterschiedliche BIAS-Formen hiermit abgeschätzt werden könnten.

Unter der Annahme, daß sich die für diese Studie relevanten Risikomerkmale in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert haben, wurden auch für verstorbene Fälle (Stellvertreter-Interviews) lebende Kontrollen interviewt.

Krankenhaus-Kontrollen mit Tumor

Als Kontrolle mit anderen Tumoren wurden nur solche akzeptiert, die im gleichen Krankenhaus wie der Fall behandelt wurden und nur solche Tumore wurden akzeptiert, für die keine Assoziation zu seltenerer oder häufigerer Pillennutzung in der Literatur berichtet wurde. Hierzu wurde eine gesonderte Liste mit jenen Tumor-Diagnosegruppen erstellt,

die in die Studie einschließbar sind (Details siehe Manual of Operations 1994, Heine-
mann 1996).

Für Kontrollen mit anderen Tumoren, vorzugsweise solchen, die über eine Metastasie-
rung in der Leber entdeckt wurden bzw. bei denen eine Untersuchung der Leber mit
bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) durchgeführt wurde, sprechen folgen-
de Argumente:

- Es ist meist eine Untersuchung der Leber mit bildgebenden Verfahren erfolgt, d.h.
ein Detection-Bias in bezug auf HCC ist weitgehend auszuschließen;
- Wenn eine besondere Gefahr für einen Recall-Bias bezüglich der Exposition vorliegt
(z.B. bei besonderer Medienaktivität in Richtung Verursachung von Leberkrebs durch
OCs oder berufliche Noxen), dann ist dieser wahrscheinlich bei diesen Tumor-
Kontrollen ähnlich ausgeprägt wie bei HCC-Fällen.
- Bei limitiertem Krankenhauszugang (teure, hochspezialisierte Universitätskliniken)
mag der Selection-Bias z.B. abhängig von sozialen Merkmalen vergleichbar dem bei
HCC-Fällen sein.

Andere Krankenhaus-Kontrollen

Als sonstige Krankenhaus-Kontrollen wurden alle Patientinnen im entsprechenden Al-
tersspektrum zugelassen, mit Ausnahme jener Diagnosen, bei denen ein Zusammenhang
zu häufigerer oder seltenerer Nutzung von Steroidhormon-Kontrazeptiva bekannt ist. Die
Liste zugelassener Diagnosegruppen, die als Krankenhaus-Kontrollen einbeziehbar sind,
wurde an anderer Stelle veröffentlicht (Methodikarbeit).

Die Krankenhaus-Kontrollen wurden aus den Neuaufnahmen derselben Krankenhäuser
wie die Fälle rekrutiert. Die einzelnen, vorher festgelegten Abteilungen und Stationen
bekamen Nummern, und die Kontrollen wurden im Rotationsverfahren von den ver-
schiedenen Stationen gewählt.

Bevölkerungskontrollen

Die Bevölkerungskontrollen wurden randomisiert aus dem Einwohnerregister der Region
gewählt, aus dem die zugehörigen Fälle stammen. Nur sie können einen verlässlichen
Schätzer für die Prävalenz der zu untersuchenden Expositionsvariablen geben, ausrei-
chend gute Repräsentativität für die Grundgesamtheit und große Stichprobe vorausge-

setzt. Die geschätzten Häufigkeiten in 5-Jahres-Altersgruppen waren das Kriterium für das „Frequency-Matching“.

Ein- und Ausschlußkriterien für Kontrollen

Einschlußkriterien

Bevölkerungs-Kontrollen

Vergleichbarkeit mit der 5-Jahres-Altersgruppen-Verteilung der Fälle, geographische Region vergleichbar mit den Fällen, es wurden nur lebende Kontrollen aus den entsprechenden Einwohnerregistern gezogen.

Krankenhaus-Kontrollen

Vorgegebene 5-Jahres-Altersgruppen-Verteilung, Prüfung der Einbeziehbarkeit anhand der Einweisungsdiagnose

Ausschlußkriterien:

männliches Geschlecht, Alter ab 65 Jahre, HCC-Diagnose, unüberwindliche Sprachprobleme,

Zusätzliche Ausschlußkriterien für Krankenhaus-Kontrollen: eine der Diagnosen aus der Liste der auszuschließenden Erkrankungen, wie sie im Manual of Operations (1994) festgelegt wurden, und die vom Scientific Advisory Committee aufgrund eines möglichen Zusammenhanges mit der Nutzungswahrscheinlichkeit von oralen Kontrazeptiva ausgewählt wurden.

Methodik der Informationsgewinnung

Die Datenerfassungsbögen für das standardisierte Interview wurden unter Kenntnis der Mitte der 80er Jahre von der WHO durchgeführten Untersuchung zu Karzinomen bei Einnahme kombinierter Kontrazeptiva entwickelt, allerdings wesentlich ergänzt um zusätzlichen Risikofaktoren (wie berufliche) sowie spezielle molekularbiologische Untersuchungen.

Der überwiegende Anteil von Informationen wurde mit einem standardisierten Interview erfaßt, daß durch trainierte InterviewerInnen durchgeführt wurde. Für die InterviewerInnen stand ein Interviewerleitfaden zur Verfügung.

Der Teil I des Fragebogen wurde für einschließbare Fälle und Kontrollen strikt nach den Anweisungen für die Durchführung des Interviews erfragt. Die Intervieweranleitung ist ein Teil des Manual of Operations (1994). Eine detaillierte Qualitätskontrolle einschließlich stichprobenartiger Tonbandmitschnitte hat darüber gewacht, inwieweit das Hauptinterview korrekt der Intervieweranweisung folgte.

Zusätzlich zum persönlichen Interview mit Fällen und Kontrollen wurden Dokumentationsbögen anhand der ärztlichen, insbesondere diagnostischen Daten (Krankenhaus) ausgefüllt.

Für alle Fälle und Kontrollen wurde ein Logbuch geführt, ob und unter welchen Bedingungen die Untersuchungsteilnehmer letztendlich erreicht wurden und welche Stellungnahme sie zur Durchführung des Interviews abgaben, z.B. Ablehnung der Mitarbeit in der Studie.

Gliederung des Interviews

1. Fragenkomplex zur lebenslangen Anamnese der Nutzung von oralen Kontrazeptiva oder anderen Formen der Geburtenkontrolle. Zusätzlich wurden weitere Medikamente erfaßt, einerseits zur Validierung der Angaben über (Vor-) Erkrankungen und andererseits als Indikator für eine besondere Expositionssituation.
2. Erfassung potentieller beruflicher Expositionen durch Angabe von Beruf bzw. Tätigkeit der Probandin. Dazu wurde die Probandin gebeten, alle Berufe bzw. Berufsbranchen, in denen sie mindestens 1 Jahr gearbeitet hat, als Text anzugeben. Zusätzlich wurden ihr 16 Berufe (die in der Literatur in irgendeiner Weise mit Lebererkrankungen in Verbindung gebracht wurden) benannt, und gefragt, ob, und wenn ja, wann und wie lange sie in einem oder mehreren dieser Berufe gearbeitet hat. Desweiteren wurde die Probandin über die Exposition mit ausgewählten Arbeitsstoffen befragt. Für letzteres wurden Listen von Arbeitsstoffen vorgelegt, um das Erinnerungsvermögen zu unterstützen.
3. Erhebung der Rauchgewohnheiten durch Erfassung der Kategorien Zigarettensraucher, Ex-Raucher und Nie-Raucher sowie der Anzahl der gerauchten Zigaretten.

4. Erhebung des Alkohol-Trinkverhaltens: Da die Trinkgewohnheiten lebenszeitlich stark variieren, beschränkt sich die Erfassung auf die Differenzierung in Nicht-, Gelegenheits- und Gewohnheits-Trinker bezüglich der verschiedenen Getränkegruppen. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Zahl von Drinks pro Zeiteinheit erfaßt.
5. Erhebung von (Vor-)Erkrankungen: Hierzu zählen in erster Linie Hinweise auf Hepatitis u.a. Lebererkrankungen, aber auch viele weitere chronische Erkrankungen wie z.B. auf Diabetes und Bluttransfusionen.
6. Familienanamnese hinsichtlich Lebererkrankungen und hinsichtlich bösartiger Tumoren.
7. Sozialer Status

Qualitätssicherung

- a) Die Verständlichkeit der in den Interviews gestellten Fragen war neben der Standardisierung des Interviews eine entscheidende Voraussetzung für die Qualitätssicherung. Dazu wurde der Fragebogen zuerst in einer Pilotstudie hinsichtlich der Verständlichkeit seiner Items geprüft. Der daraufhin verbesserte Fragebogen wurde einer Test-Retest-Untersuchung bei einer kleinen Stichprobe unterzogen.
- b) Um die Recall-Bias für die Expositionsvariablen so gering wie möglich zu halten, wurden Vorschläge unterbreitet und Listen mit Beispielen gezeigt (u.a. zu chem. Substanzen in bestimmten Berufen – Details s. Manual of Operations [1994]).
- c) Ein Vergleich kritischer Angaben mit den entsprechenden Aufzeichnungen in den Krankenakten im Krankenhaus wurde durchgeführt. Den Angaben des Interviews wurde generell Priorität eingeräumt.
- d) Um die Vollständigkeit und Plausibilität bzw. internen Widerspruchsfreiheit zwischen verschiedenen Antworten zu überprüfen, wurde eine tiefgehende Prozedur der Prüfung auf verschiedenen Ebenen (lokales Zentrum, Internationales Datenmanagement-Zentrum) durchgeführt, sowohl visuell als auch computerisiert.

- e) Das Training und Re-Training aller in die Studie einbezogenen Mitarbeiter wurde durch das Trainings-Team des MILTS International Coordinating Centre (Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung ZEG Berlin) nach einem standardisierten Trainingsplan durchgeführt.
- f) In jedem beteiligten Zentrum wurde ein sehr detailliertes (computerisiertes) Logbook über alle Arbeitsschritte geführt. Dieses gibt Auskunft über die Einbeziehbarkeit von Fällen und Kontrollen, über Beteiligungsraten und Gründe für Nonresponse, über den erreichten Stand der Rekrutierung und über viele andere Details. Diese wurden regelmäßig im Koordinierungszentrum ausgewertet, um unterschiedliche Verfahrensweisen innerhalb von Zentren über die Zeit sowie zwischen den Zentren aufzudecken und ggf. ein sofortiges Nachtraining zu veranlassen.

Um die verschiedenen beruflichen Expositionen der Probandinnen so umfangreich und genau wie möglich erfassen zu können, wurden vier verschiedene Ansätze gewählt:

1. Die Probandin wurden befragt, in welchen Berufen (auch Teilzeitbeschäftigungen) sie mindestens 12 Monate beschäftigt war. Die genaue Berufs-(Tätigkeits)-bezeichnung und die Berufsbranche wurde als Freitext erfragt und später codiert.
2. Zusätzlich wurde der Probandin eine Liste mit 16 verschiedenen Berufen oder Berufsgruppen vorgelegt (für die in der Literatur ein möglicher Zusammenhang mit Lebertumoren beschrieben ist). Auch hier gab die Probandin an, ob und wenn ja, wie lange sie in einer der genannten Berufsgruppen tätig war.
3. Die Probandin gab aus einer Liste von 10 verschiedenen Noxen die an, mit denen sie in ihrer beruflichen Laufbahn zu tun hatte. Auch hier wurden wieder die Angaben zum Expositionszeitraum und zusätzlich die Häufigkeit der Exposition abgefragt (oft-gelegentlich-selten).
4. Mit Hilfe der British Job-Exposure-Matrix (Pannet 1985) wurde anhand der von der Probandin angegebenen Berufe eine Liste von Noxen berechnet, denen sie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in diesen Berufen ausgesetzt war. Mit dieser Job-Exposure Matrix kann man für einen bestimmten Beruf den Grad der Exposition zu 50 Noxen berechnen: keine oder sehr geringe Exposition gegen-

über einem bestimmten Stoff = 0, geringe Exposition eines kleinen Anteils der Beschäftigten = 1, geringe Exposition eines großen Anteils von Beschäftigten = 2, starke Exposition eines kleinen Anteils der Arbeiter = 3, ein großer Anteil von Arbeitern stark exponiert = 4. Diese Matrix wurde verwendet, um die Expositionen, die typischerweise mit bestimmten Berufen oder Industriezweigen assoziiert sind, von denen die Befragte aber entweder nichts wußte oder sich nicht mehr erinnerte, dennoch zu erfassen. Um diese British Job-Exposure Matrix verwenden zu können, mußten die von der Probandin angegebenen Berufe bzw. Berufsbranchen codiert werden. Dies geschah unter Verwendung des General Register Office – classification of occupation (1966) und der Standard Industrial Classification (1968).

Methodik der Codierung

Für die meisten Informationen waren die Codierungsvorschriften im Fragebogen vorgegeben. Einige für die berufliche Exposition relevante Angaben wurden jedoch als Freitext erfaßt. Um diese Angaben z.B. in der britischen Job-Exposure-Matrix nutzen zu können, wurden sie mit Hilfe des General Register Office – classification of occupation (1966) und der Standard Industrial Classification (1968) kodiert. Hierbei handelt es sich um eine englische Berufs- und Branchenübersicht, die aber in diesem Fall zur Codierung von Berufsbezeichnungen aus mehreren Jahrzehnten und aus unterschiedlichen Ländern bzw. Systemen dienen muß.

Wie wurde kodiert?

Die Berufsgruppen, die den Probanden zur Auswahl vorgelegt wurden, waren teilweise ziemlich weitgefaßt. Dabei handelte es sich z.B. um Berufsgruppen wie Landwirtschaft und Textilindustrie. Die Berufsgruppen, in denen eine größere Anzahl von Fällen vertreten waren, unterteilten wir mit Hilfe der von den Probanden angegebenen, detaillierten Berufsbezeichnungen und Industriezweige in kleinere Untergruppen. Damit war auch ein besserer Vergleich mit in der Literatur angegebenen Risikoschätzern für einzelne Berufe möglich.

Desweiteren wurde wegen der potentiell höheren Ansteckungsgefahr für Hepatitis B/ C aus den Angaben des Fragebogens Gruppen verschiedener medizinischer Berufe gebil-

det, die möglicherweise oder wahrscheinlich Kontakt zu Patientenblut hatten.

Damit sind z.T. verschiedene Berufszuordnungen vorgenommen worden, von denen jedoch nicht gesagt werden kann, welche eine Exposition korrekter beschreibt: Für eine Gruppierung wurden von den Untersuchern aus Sicht der Literatur Berufsgruppen vorgegeben und die Befragten hatten zu entscheiden, ob sie in einer der Gruppen länger als ein Jahr gearbeitet haben oder nicht. Die andere Gruppierung ließ den Frauen völlig freie Wahl ihren Beruf (Tätigkeit) zu beschreiben und eine Branche anzugeben. Danach wurde von den Untersuchern eine Gruppierung bzw. Codierung vorgenommen (Tab. 3). (Die letztere Variante war auch Basis der computerassistierten Analyse einer Job-Exposure-Matrix) Damit ist zu erwarten, daß sich die Ergebnisse bzgl. Risikoschätzern unterscheiden werden, da unterschiedliche, subjektive Wertungen in die Berufsgruppierung eingegangen sind.

Tab. 3 Umkodierung von erfragten Berufsgruppen in spezifischere Tätigkeitsgruppen nach Zusatzangaben der Probanden

	Berufe	Branchen	Anzahl der Fälle
Textilbereich Leder	Gerbereiarbeiter, Lederverarbeiter, Pelzverarbeiter, Fellhändler Schuhmacher und Arbeiter Schnittfäser, Schuhfabrikarbeiter Lederwarenhersteller	Leder, Gerben Fellhandel Lederwaren Schuhe	3
Textilfaserverarbeitung	Spinnfaservorbereiter Spinner, Seiler Spuler Kettenvorbereiter Weber Stricker	Spinnen Weben Jute Wollwaren, Kammgarnstoffe Seil, Bindfaden, Netz Strumpfwaren, sonstige Strickwaren	12
Textilproduktion	Textil- und verwandte Produkthersteller und deren Qualitätsingenieure Textilproduktionsbeschäftigte Schneider Polsterer Hand- und Maschinennäher Hersteller von Kleidern	Spitze Tepiche Textilverarbeitung Textilendproduktion Sonstige Textilindustrien Damenbekleidung Herrenbekleidung Wetterfeste Kleidung Sonstige Kleiderindustrie	36
Textilverkauf	Textilverkauf	Textil- und Garnhandel	4
Reinigung	Pensionsbesitzer, Hotelier, Haushälter Dienstmädchen Putzfrau, Personal einer Büroreinigungsfirma		39
Trockenreinigung	Wäschereiarbeiter, Bügler	Reinigung, Färben nach Auftrag	3
Landarbeiter	Landwirtschaftsarbeiter Gärtner & Platzwärter Kleinpächter		16
Landwirtschaftlicher Service	Landmaschinenführer		1
Bauern	Bauer, Farmer, Landwirt		14
Winzer	Weinbauer, Brauer		1

Bedienung	Gastronom, Kellner, Kassierer		7
Köche	Köche Kochhelfer Bäcker, Konditoren Nahrungsmittelverarbeitung		14
Barfrauen	Barfrauen		3
Krankenschwester	Krankenschwester	Pflegedienst von Krankenschwestern Stadtgesundheitswesen	18
Röntgenassistent	Röntgenassistent		1
Andere medizinische Beru- fe	Medizinische Arbeiter		9
Chemische Industrie	Beschäftigte in der chem. Industrie Hilfsarbeiter in der Chemieindustrie Chemiker	Allg. Chemikalien – anorganische Chemikalien Allg. Chemikalien – organische Chemikalien Allg. Chemikalien – sonstige Chemikalien Pharmazeutische Arzneimittel Sonst. Chem. Ind. – Poltur, Poliermittel, Lack Sonst. Chem. Ind. – Klebstoffe, Gelatine Sonst. Chem. Ind. – Sprengstoffe, Feuerwerkskörper	14
Gummiprod./-verarbeitung		Gummi – Reifen und Schläuche Gummi – sonstige Gummiwaren	2
Plastikprod./-verarbeitung	Beschäftigte in der Plastikindustrie	Harz- und Plastikkunststoff	2
Maler	Maler/ Dekorateur Fahrzeuglackierer Beschäftigte einer Lackiererei Kunstmaler	Farben/ Lacke	1
Druck- & Papierindustrie	Beschäftigte der Papier- und Pappeherstellung Beschäftigte in der Herstellung von Papierprodukten Schriftsetzer Bediener von Druckerpresen/-maschinen Drucker Druckereiarbeiter	Papier und Pappe Verpackungen aus Papier und Pappe Büromaterialien Herstellung von Papier und Pappe – Tapete Herstellung von Papier und Pappe – sonstige Drucken/ Druckerei Schreibwaren	6

Methodik der Auswertung

Genereller Ansatz

Da die Datenbasis bereits im Rahmen der Auswertung der Hauptfragestellung, d.h. der nach dem Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Leberkrebs, ausführlich hinsichtlich der Datenqualität überprüft wurde, wird in dieser Analyse nicht sehr detailliert auf die Berechtigung der Zusammenfassung verschiedener, z.T. sehr kleiner Subgruppen eingegangen: z.B. Informationen aus Stellvertreter-Interviews bei inzwischen verstorbenen (oder nicht mehr befragbaren) Fällen, Vergleichbarkeit der Informationen von rückwirkend und prospektiv erfaßten Fällen, von Kontrollpersonen mit oder ohne bestimmte Untersuchungen (z.B. abdominale Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren). Die Ergebnisse der Hauptauswertung haben gezeigt, daß hier keine besonderen Probleme in Richtung Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten sind (The Collaborative MILTS Project Team 1997). Da es hier aber um einen völlig anderen Expositionsfaktor geht, werden einige wesentliche Vergleiche nochmals durchgeführt, um die Berechtigung der Zusammenfassung von Fall-Subgruppen auch für unsere Aufgabenstellung zu bestätigen.

Zur Datensammlung für die Leberkrebs-Fälle wurden verschiedene Wege der Erfassung gewählt. Auf der einen Seite stehen die 4 Jahre retrospektiv erfaßten Fälle den prospektiv erfaßten, inzidenten Fällen gegenüber, auf der anderen Seite stehen die persönlich Befragten denjenigen gegenüber, wo der Fall nicht selbst befragt werden konnte, sondern nur ein Stellvertreter. In jeder dieser Untergruppen haben wir das Risiko für einige ausreichend besetzte Beispiel-Berufsgruppen berechnet, um die Homogenität der Risikoschätzung prüfen zu können.

Die Fall- und Kontrollen-Rekrutierung fand in 6 verschiedenen Ländern statt. Um mögliche Inhomogenitäten bei den Odds Ratios für bestimmte Berufsgruppen aufdecken zu können und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für die einzelnen Länder sicher zu stellen, führten wir die Berechnung der berufsbedingten Risikoschätzer für das primäre Leberzellkarzinom nach Ländern stratifiziert durch.

Die nachfolgenden Auswertungen werden sich zunächst auf Häufigkeitstabellierungen stützen, in denen die Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen mit dem Ziel geprüft werden, Hinweise auf möglicherweise zu berücksichtigende Confounder zu erhalten.

Zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen berufs- oder tätigkeitsrelevanten Expositio-

nen und Leberkrebshäufigkeit werden relative Risiken (Odds Ratio's) mittels logistischer Regressionen berechnet. Rohe und nach verschiedenen Variablen adjustierte OR's mit den 95% Konfidenzintervallen sind Grundlage der Bewertung der in dieser Arbeit geprüften Zusammenhänge.

Referenzgruppe

Obwohl es für diese Fall-Kontroll-Studie aus oben genannten Gründen drei verschiedene Kontrollgruppen gab, werden für eine große Zahl von Analysen in dieser Arbeit nur die Populationskontrollen benutzt. Die Begründung dafür ist, daß die berufliche Anamnese unter den Bevölkerungskontrollen am ehesten zu generalisierbaren Aussagen führen dürfte, da keine gesundheitliche Selektion erfolgte, die durchaus mit der beruflichen Tätigkeit korrelieren könnte. In den bereits veröffentlichten Analysen zu Sexualhormonen wurden keine signifikanten Unterschiede im Leberkrebsrisiko beim Vergleich mit unterschiedlichen Kontrollgruppen gezeigt, allerdings der zu erwartende ungünstigere Gesundheitszustand der Krankenhaus-Kontrollgruppen belegt. Generell wurde in zahlreichen Publikationen gezeigt, daß Hospitalkontrollen im Vergleich zu Populationskontrollen tendenziell höhere Risikoschätzer erbringen (The Collaborative MILTS Project Team 1997).

Multivariate Analysen

Laut Studienprotokoll (Manual of Operations 1994) wurde – wie auch für die Analyse der Hauptfragestellung über Sexualhormon-Nutzung und Leberkrebs – die Durchführung von ungematchten logistischen Regressionen bei "frequency matching" der Kontrollen zu den Fällen vorgesehen. Für die Analysen wurde das Statistikpaket STATA (4.0) herangezogen.

Während für die Risikobewertung von oralen Kontrazeptiva mit diesem Datensatz zahlreiche stratifizierte Analysen von Subgruppen möglich waren, um über die Adjustierung hinaus auch auf diesem Wege mögliche Zusammenhänge auf ihre Berechtigung zu prüfen, ist dies in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen exponierter Fälle und Kontrollen nicht möglich.

Aus dem gleichen Grund, d.h. kleinen Fallzahlen sind auch der Adjustierung enge Grenzen gesetzt. Es wird von einigen Autoren (Concato 1993) als grobe Regel angegeben, daß man pro 10 exponierte Fälle nicht mehr als eine Adjustierungsvariable benutzen soll-

te, da ansonsten das logistische Modell instabile Ergebnisse erbringen kann. Andere Autoren haben andere Faustregeln angegeben, die aber in der Essenz zur gleichen Aussage führen: Je weniger Fälle, desto geringer darf die Zahl von Co-Variablen sein, die in das Modell eingebracht werden.

Als minimale Variante für die Adjustierung wurden deshalb 2 Variablen als unabdingbar angesehen: Alter, da die Leberkrebsinzidenz ganz stark mit dem Lebensalter ansteigt und auch eine Altersabhängigkeit der Wahrscheinlichkeit einer möglichen beruflichen Exposition nicht ausgeschlossen werden kann. Als zweite Variable wurde "Zentrum" festgelegt, da man von einem wesentlichen Unterschied der Leberkrebsinzidenz zwischen mittel- und südeuropäischen Zentren ebenso ausgehen kann wie von Unterschieden in Berufstätigkeit bzw. beruflicher Exposition bei Frauen in so verschiedenen Ländern. Aus letzterem Grund wurden auch einige nach Ländern stratifizierte Auswertungen durchgeführt.

Um analysieren zu können, wie die potentiellen Confounder einer Beziehung zwischen beruflicher Exposition und Leberkrebs, wie Alkohol, orale Kontrazeptiva oder Rauchen das Leberkrebsrisiko beeinflussen, untersuchten wir einige Berufsgruppen mit größeren Fallzahlen. Für diese Berufsgruppen berechneten wir das Leberkrebsrisiko (OR) in 4 Strata:

1. alle in die Berechnung einfließenden Fälle und Kontrollen hatten keines der oben genannten Merkmale,
2. Fälle und Kontrollen hatten nur eines der oben genannten Merkmale,
3. Fälle und Kontrollen hatten zwei der oben genannten Merkmale und
4. Fälle und Kontrollen alle oben genannten Merkmale.

Mit dieser stratifizierten, logistischen Regressionsanalyse wollten wir den Effekt dieser Risikomerkmale auf das Leberkrebsrisiko darstellen. Hieraus wird die Entscheidung abgeleitet, ob eine Variable in die Adjustierung aufgenommen wird, die die Ausprägung von anderen als beruflichen Faktoren beschreibt.

Zusätzlich wurden Analysen durchgeführt, in denen schrittweise eine größere Zahl von Variablen beurteilt und aus dem Modell wieder ausgeschlossen wurden ("stepwise logistic regression"). Aus dem oben Gesagten wird klar, daß die damit gewonnenen Aussagen jedoch nur von sekundärem, evtl. nur hypothesenbildendem Charakter sein können,

da nicht ausgeschlossen werden kann, daß die errechneten Risikoschätzer instabil sind. So haben wir für die Hauptaussagen auch den Ergebnissen aus Modellen mit Berücksichtigung von 2 Co-Variablen (Alter, Zentrum) Priorität gegeben; die anderen Resultate werden weitgehend nur zur Hypothesenbildung oder Diskussion von Resultaten aus der Literatur herangezogen.

Ein weiterer wichtiger Einflußfaktor für das Leberkrebsrisiko einer einzelnen Berufsgruppe könnte sein, wenn die Fälle und Kontrollen, die in diesem zu untersuchenden Beruf gearbeitet haben, zusätzlich noch in anderen Berufen gearbeitet haben, die möglicherweise ebenfalls ein erhöhtes Risiko zeigen, an Leberkrebs zu erkranken und somit die Risikoschätzer für den untersuchten Beruf verfälschen. Um diesen Einflußfaktor zu untersuchen, haben wir die Risikoberechnung für die wichtigsten Berufsgruppen mit ausreichend großen Fallzahlen so durchgeführt, daß nur solche Fälle und Kontrolle in die Berechnung aufgenommen wurden, die niemals in einem anderen Beruf gearbeitet haben, der in der Literatur mit einem erhöhten Leberkrebsrisiko in Verbindung gebracht wurde. Bei der Analyse von berufsbedingten Noxen/Expositionen läßt es sich nicht umgehen, daß sehr viele Variablen beleuchtet werden müssen. Dies ist durch die Vielzahl der in der Literatur genannten möglichen Risiken sowie durch immer neu hinzukommende Überlegungen bedingt. Damit ergibt sich aber zwangsläufig das methodische Problem der multiplen Testung nach signifikanten Zusammenhängen. Das heißt, es ist zu erwarten, daß bei vielfacher Testung, zumal bei kleinen Subgruppen Exponierter und ggf. instabilen Risikoschätzern, auch irgendwo statistisch signifikante Ergebnisse gefunden werden – ohne eine inhaltliche Bedeutung haben zu müssen. Dies ist ein Problem, das in allen größeren internationalen Studien zu „berufsbedingtem“ Leberkrebs bestanden haben dürfte. Wir haben aber – wie in der arbeitsmedizinischen Literatur üblich – von einer Adjustierung für "multiples Testen" Abstand genommen, werden das Phänomen jedoch bei einer „konservativen“ Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen. Dafür spricht auch, daß das Problem der kleinen Zahlen Exponierter absolut dominant ist und diesem Fakt vorzugsweise bei der Interpretation Rechnung getragen werden muß.

Eigener Anteil an der Untersuchung zu berufsbedingten Leberkrebsrisiken

Die Studienplanung und –durchführung wurde durch das „International Collaborative MILTS Project Team“ mit dem Koordinierungszentrum im ZEG Berlin geleistet.

Der eigene Beitrag bestand in:

- der kritischen Durchsicht der Berufsanamnese und der Codierung bzw. Recodierung der speziellen Berufsgruppen
- der Aufarbeitung der Daten für die Job-Exposure-Matrix
- der Planung und Durchführung der Auswertungen zu beruflichen Risiken
- der Diskussion der Ergebnisse mit dem MILTS Team
- der Vorbereitung der ersten Fassung eines Publikationsmanuskripts

Ergebnisse

Response Rate

Von den 368 geeigneten Fällen mit Leberkrebs, die für diese Studie recherchiert wurden, wurden 317 in die Studie aufgenommen (86.1%). Davon kamen 179 Fälle aus Deutschland, jeweils 40 aus Großbritannien und Spanien, 29 aus Frankreich, 15 aus Italien und 14 aus Griechenland (Tab.4).

Insgesamt 1060 Krankenhauskontrollen und 719 Bevölkerungskontrollen wurden in die Studie aufgenommen.

Für die hospitalisierten Patienten (Fälle und Kontrollen) lag die Response Rate abhängig vom Studienzentrum zwischen 68 und 100%. Die niedrigsten Raten waren bei den Fällen zu finden, die entweder nicht während ihres Krankenhausaufenthalts in die Studie aufgenommen werden konnten oder die starben und keine Verwandten hatten, die sich zur Mitarbeit in der Studie bereit erklärten.

Die Response Rate für die Bevölkerungskontrollen war niedriger als die für die Krankenhauskontrollen. Sie lag bei ca. 80% in Großbritannien, Italien und Griechenland und zwischen 60 und 70% in Deutschland, Frankreich und Spanien.

Fall-Untergruppen

Bei einigen HCC-Fällen war es aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes oder des Todes nicht möglich, ein persönliches Interview zu führen. In diesen Fällen wurden Verwandte, Freunde oder andere Quellen befragt. Das war bei 136 der 317 Fälle der Fall. Für die Auswertungen wurden die Fälle mit und ohne persönlichem Interview zusammengefaßt. Desweiteren wurden bei der Datensammlung sowohl Fälle erfaßt, die bis zu 4 Jahre vor Studienbeginn ein primäres Leberzellkarzinom diagnostiziert bekommen haben (retrospektiv), als auch Fälle, bei denen diese Diagnose während der 2jährigen Feldarbeit gestellt wurde (prospektiv).

Tab. 4 Responderaten für Fälle und Kontrollen, getrennt nach Ländern

	GER		UK		FRA		ITA		GRE		SPA		TOTAL	
		%		%		%		%		%		%		%
Fälle														
brauchbar	208	100	43	100	32	100	16	100	22	100	47	100	368	100
eingeschlossen	179	86	40	93	29	91	15	94	14	64	40	85	317	86
Krankenhaus-Kontrollen A														
brauchbar	473	100	107	100	69	100	29	100	36	100	30	100	744	100
eingeschlossen	462	98	96	90	69	100	29	100	35	97	30	100	721	97
Krankenhaus-Kontrollen B														
brauchbar	208	100	47	100	28	100	7	100	22	100	41	100	353	100
eingeschlossen	200	96	46	98	28	100	7	100	17	77	41	100	339	96
Bevölkerungs-Kontrollen														
brauchbar	710	100	80	100	258	100	11	100	26	100	74	100	1159	100
eingeschlossen	440	62	67	84	131	51	9	82	23	88	49	66	719	62
Alle Kontrollen														
brauchbar	1391	100	234	100	355	100	47	100	84	100	145	100	2256	100
eingeschlossen	1102	79	209	89	228	64	45	96	75	89	120	83	1779	79

Für jede dieser Untergruppen haben wir für einige ausreichend besetzte Beispiel-Berufsgruppen das Leberkrebsrisiko berechnet, um die Homogenität der Risikoschätzung prüfen zu können. Wie in der Tabelle 5 zu sehen ist, gibt es zwischen den einzelnen Befragungsgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikoschätzern (OR) in den Berufsgruppen, wenn man die einzelnen Untergruppen der Fälle vergleicht. Die adjustierten ORs zeigen keine systematischen, nennenswerten Unterschiede zwischen prospektiven/ retrospektiven Fällen und auch nicht zwischen persönlicher und Stellvertreterbefragung. Diese Homogenität wird als Argument benutzt, diese Subgruppen in den nachfolgenden Analysen zwecks Erreichung größerer Fallzahlen zusammenzulegen.

Aus gleichen Gründen wurden auch in der Hauptauswertung der Beziehung zwischen Leberkrebs und der Nutzung von hormonellen Kontrazeptiva nach entsprechender Analyse die Sub-Gruppen von Fällen gepoolt.

Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen

Tabelle 6 zeigt einige Unterschiede zwischen den HCC-Fällen und Kontrollen in einigen Merkmalen wie z.B. Altersgruppen, Bildung, etwaigen vorangegangenen schweren Erkrankungen (Diabetes, Hepatitis), Transfusionen, Krebserkrankungen in der Familie, Rauch- und Trinkverhalten. Signifikante Unterschiede fanden sich z.B. bei folgenden Merkmalen: Hepatitis B/ C – Infektion und Bildungsgrad. Dies wurde versucht in der Analyse zu berücksichtigen und muß bei der Interpretation beachtet werden.

Tab.5 Vergleichbarkeit der verschiedenen Fall-Subgruppen in Bezug auf die OC-Risikoschätzer

	Gesamt	Retrospektiv erfaßte Fälle	Prospektiv erfaßte Fälle	Stellvertretend befragte Fälle	Persönlich befragte Fälle
Textilindustrie gesamt ¹⁾	1.08 (0.75-1.58)	0.94 (0.58-1.53)	1.32 (0.76-2.28)	0.72 (0.40-1.41)	1.32 (0.85-2.05)
Textilfaserproduktion	1.16 (0.61-2.22)	1.29 (0.60-2.80)	0.95 (0.33-2.71)	1.41 (0.55-3.65)	0.99 (0.43-2.24)
Textilproduktion	1.24 (0.84-1.82)	1.08 (0.66-1.76)	1.53 (0.87-2.67)	0.71 (0.35-1.43)	1.65 (1.06-2.58)
Landwirtschaft gesamt ²⁾	1.18 (0.76-1.84)	1.19 (0.70-2.04)	1.14 (0.58-2.27)	1.12 (0.57-2.19)	1.21 (0.70-2.08)
Bauern	2.88 (1.49-5.57)	2.97 (1.37-6.45)	2.68 (1.01-7.14)	3.65 (1.55-8.62)	2.31 (0.98-5.43)
Landarbeiter	1.05 (0.60-1.82)	1.17 (0.61-2.26)	0.81 (0.32-2.06)	1.22 (0.55-2.73)	0.91 (0.45-1.87)
Chemische Industrie	1.45 (0.80-2.65)	1.11 (0.50-2.47)	2.13 (0.94-4.81)	1.11 (0.44-2.84)	1.73 (0.84-3.59)
Reinigungsgewerbe gesamt ³⁾	0.58 (0.36-0.92)	0.70 (0.41-1.20)	0.36 (0.15-0.90)	0.68 (0.35-1.32)	0.51 (0.27-0.95)
Reinigungsservice ohne Textilreinigung	0.89 (0.62-1.28)	0.91 (0.59-1.42)	0.85 (0.47-1.51)	0.78 (0.44-1.39)	0.97 (0.62-1.52)

1) 38 Fälle, 90 Kontrollen exponiert

2) 27 Fälle, 55 Kontrollen exponiert

3) 21 Fälle, 81 Kontrollen exponiert

Tab. 6 Häufigkeitsverteilung von Fällen und Kontrollen
(Die Absolutzahlen differieren leicht zwischen den Zeilen aufgrund von fehlenden Angaben)

	Fälle (n=317)		Alle Kontrollen (n=1779)		Bevölkerungskontrollen [*] (n=719)	
	n	%	n	%	n	%
Alter:						
<25	20	6.3	85	4.8	18	2.5
25-34	21	6.6	187	10.5	61	8.5
35-44	47	14.8	246	13.8	67	9.3
45-54	74	23.3	474	26.7	189	26.3
55-64	155	49.9	787	44.2	384	53.4
Hepatitis B oder C Infektion [*]	142	54.6	91	11.5	-	
Vorhergehende Bluttransfusionen ¹	76	26.4	419	24.1	121	16.8
Potentiell Lebertoxische Medikamente	38	12.0	253	14.2	92	12.8
Alkohol (≥einmal pro Woche) ²	105	33.2	669	37.6	349	48.5
Raucher ³	114	36.2	763	42.9	299	41.6
Leberkrebs bei Familienangehörigen ⁴	30	10.6	130	7.6	54	7.5
Diabetes ⁵	26	8.2	117	6.6	38	5.3
Einfacher Bildungsgrad ⁶	179	63.9	999	58.3	395	54.9
[*] keine Hepatitis-Serologie für Bevölkerungskontrollen durchgeführt						

- 1 Fehlende Information bei 29 Fällen and 36 Kontrollen
- 2 Fehlende Information bei 1 Fall and 1 Kontrolle
- 3 Fehlende Information bei 2 Fällen
- 4 Fehlende Information bei 35 Fällen and 58 Kontrollen
- 5 Fehlende Information bei 2 Kontrollen
- 6 Fehlende Information bei 37 Fällen and 65 Kontrollen

Risikofaktoren für HCC und potentielle Confounder: Zusammenhänge mit potentiellen beruflichen Risiken

In Tabelle 7 sind die Odds Ratios für verschiedene potentielle Risikofaktoren des primären Leberzellkarzinoms aufgezeigt. Ein signifikant stark erhöhtes Risiko findet sich für Personen, die in der Hepatitis B – Serologie positiv getestet wurden (HB_sAG, AntiHB_s, AntiHB_c): 4.08 (2.82-5.91). Noch höher liegt das OR für Personen mit positiver Hepatitis C – Serologie (AntiHC): 40.16 (21.50-75.02). Hierfür wurden allerdings nur die Krankenhauskontrollen als Vergleichsgruppe herangezogen, da von den Bevölkerungskontrollen kein Blut gewonnen werden konnte. Nach Adjustierung für Alter und Zentrum führte die zusätzliche Adjustierung für Hepatitis B/ C zu keinen systematischen Änderungen der ORs, d.h. einige Punktschätzer erhöhten sich, andere wurden kleiner (s.Tab.8). Aufgrund dieser Tatsache und der relativ kleinen Fallgruppen entschieden wir uns, die meisten wesentlichen Risikoberechnungen nur für Alter und Zentrum zu adjustieren bzw. zu stratifizieren

Für die anderen möglichen Risikofaktoren, wie z.B. Einnahme von oralen Kontrazeptiva, hepatotoxischen Medikamenten, Alkohol, Rauchen, Diabetes, Krebsanamnese in der Familie, konnten keine signifikant erhöhten oder erniedrigten ORs gefunden werden.

In fast allen Fällen zeigte sich eine deutliche Zunahme des berufsbedingten Risikos, an einem primären Leberzellkarzinom zu erkranken, wenn die Zahl anderer potentieller Leberkrebsrisiken zunimmt (Tab. 9). Im Falle der Textilarbeiter im allgemeinen und der Beschäftigten in der Textilproduktion im speziellen ist ein stetiger Anstieg zu verzeichnen. Auch für die anderen Berufsgruppen war ein Anstieg des Risikos zu beobachten, jedoch nicht stetig. Ein signifikanter Trend konnte jedoch für keine der Berufsgruppen festgestellt werden.

Tab. 7 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 In der Literatur beschriebene Risiko Faktoren für HCC (außer OC-Benutzung).
 Alle Fälle und die gepoolten Kontrollen;
 Hepatitis Serologie von den Bevölkerungskontrollen nicht verfügbar

Vergleich	Exponiert					
	N	Fälle	Kontrollen	OR	(95% CI)	
Hepatitis-Serologie	HBV ¹⁾	820	85	84 ³⁾	4.08	(2.82-5.91) ³⁾
	HCV ²⁾	1012	95	13 ⁵⁾	40.16	(21.50-75.02) ⁵⁾
	HBV oder HVC ³⁾	1049	142	91 ⁵⁾	8.95	(6.40-12.54) ⁵⁾
Berufliche Exposition ⁴⁾	2075	125	671	1.17	(0.91-1.50)	
Hepatotox. Medikamente	2096	38	253	0.82	(0.57-1.18)	
Alkohol	2095	253	1385	1.19	(0.88-1.62)	
Rauchen	1179	114	763	0.78	(0.60-1.00)	
Krebs in der Familienanamnese	2016	139	856	0.97	(0.75-1.24)	
Diabetes	2094	26	117	1.22	(0.78-1.90)	
Bildungsgrad	1994	101	715	0.79	(0.58-1.01)	

1) HBV Infektion: wahrscheinlich – unwahrscheinlich den Serologie-Ergebnissen zufolge

2) HCV Infektion: wahrscheinlich – unwahrscheinlich den Serologie-Ergebnissen zufolge

3) HBV oder HCV Infektion: wahrscheinlich – unwahrscheinlich den Serologie-Ergebnissen zufolge

4) Berufliche Exposition: ja - nein

5) Nur für Fälle und Hospital-Kontrollen verfügbar

Tab. 8 Odds Ratios für das HCC-Risiko
 Adjustiert für verschiedene Risikofaktoren
 Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht-exponiert)

	adjustiert für			
	Alter und Zentrum	Alter, Zentrum und Rauchen, Alkohol, OC-Nutzung	Alter, Zentrum und Hepatitis B+C	Alter, Zentrum und Hepatitis B+C und Rauchen, Alkohol, OC-Nutzung
Landwirtschaft [#]	1.18 (0.76-1.84)	1.08 (0.69-1.69)	1.33 (0.73-2.41)	1.34 (0.73-2.44)
Landwirtschaftlicher Service	0.63 (0.08-4.99)	0.58 (0.07-4.61)	0.96 (0.07-12.25)	0.97 (0.08-12.45)
Bauern	2.88 (1.49-5.57)	2.50 (1.28-4.88)	1.95 (0.81-4.96)	1.96 (0.81-4.77)
Landarbeiter	1.05 (0.60-1.82)	0.98 (0.56-1.72)	1.42 (0.66-3.07)	1.43 (0.66-3.10)
Winzer	1.86 (0.19-17.98)	1.87 (0.19-18.30)		
Restaurant [#]	0.62 (0.38-1.01)	0.66 (0.40-1.08)	0.90 (0.49-1.66)	0.92 (0.49-1.70)
Kellnerin	0.45 (0.21-0.98)	0.48 (0.22-1.05)	0.40 (0.15-1.05)	0.41 (0.16-1.07)
Köchin	0.93 (0.52-1.65)	0.92 (0.51-1.64)	1.07 (0.50-2.30)	1.09 (0.51-2.33)
Barfrauen	1.19 (0.34-4.15)	1.33 (0.38-4.69)	0.92 (0.18-4.77)	0.94 (0.18-4.90)
Textil-Industrie [#]	1.09 (0.75-1.58)	1.06 (0.73-1.54)	1.27 (0.78-2.08)	1.29 (0.79-2.11)
Textilbereich Leder	0.90 (0.26-3.09)	0.88 (0.26-3.02)	0.72 (0.16-3.16)	0.73 (0.17-3.19)
Textilfasernproduktion	1.16 (0.61-2.22)	1.11 (0.58-2.12)	1.44 (0.55-3.75)	1.45 (0.55-3.77)
Textilproduktion	1.24 (0.84-1.82)	1.20 (0.81-1.76)	1.37 (0.82-2.27)	1.38 (0.83-2.29)
Textilverkauf	0.58 (0.21-1.65)	0.60 (0.21-1.71)	2.19 (0.56-8.51)	2.24 (0.57-8.74)
medizinische Berufe				
Krankenschwester	0.78 (0.47-1.31)	0.80 (0.48-1.33)	0.96 (0.49-1.89)	0.98 (0.50-1.94)
Röntgenassistent	0.86 (0.11-7.08)	1.02 (0.12-8.36)	0.99 (0.08-12.79)	1.03 (0.08-13.35)
Andere med. Berufe	0.61 (0.30-1.24)	0.59 (0.28-1.23)	0.96 (0.41-2.25)	0.83 (0.34-2.04)
Reinigungsgewerbe [#]	0.58 (0.36-0.92)	0.58 (0.36-0.92)	0.59 (0.33-1.08)	0.60 (0.33-1.10)
Reinigungsservice	0.89 (0.62-1.28)	0.89 (0.62-1.29)	0.92 (0.56-1.48)	0.93 (0.57-1.50)
Trockenreinigung	0.77 (0.23-2.58)	0.81 (0.24-2.75)	0.64 (0.12-3.40)	0.65 (0.12-3.44)
Chemieindustrie [#]	0.94 (0.44-2.01)	0.95 (0.45-2.04)	1.00 (0.35-2.89)	1.02 (0.36-2.95)
Chemische Industrie	1.45 (0.80-2.65)	1.48 (0.81-2.70)	2.33 (1.02-5.30)	2.37 (1.04-5.41)
Gummi-Industrie [#]	0.68 (0.15-2.96)	0.66 (0.15-2.89)	0.74 (0.06-8.49)	0.74 (0.06-8.60)
Gummiprod./-verarbeitung	0.60 (0.14-2.62)	0.60 (0.14-2.62)	0.74 (0.06-8.59)	0.75 (0.06-8.75)
Plastikprod./-verarbeitung	2.95 (0.53-16.12)	2.87 (0.52-15.93)	2.23 (0.09-55.38)	2.31 (0.09-57.77)
Pharmazeutische Industrie [#]	1.99 (0.88-4.49)	2.14 (0.94-4.84)	2.38 (0.75-7.52)	2.44 (0.77-7.73)
Transportgewerbe [#]	0.81 (0.24-2.72)	0.75 (0.22-2.55)	0.82 (0.19-3.45)	0.83 (0.20-3.52)
Röntgenstrahlung [#]	0.83 (0.29-2.37)	0.86 (0.30-2.48)	0.71 (0.16-3.04)	0.72 (0.17-3.11)
Zimmermann [#]	0.66 (0.15-2.89)	0.67 (0.15-2.90)	0.77 (0.09-6.20)	0.79 (0.10-6.37)
Werkzeugmacher [#]	0.83 (0.10-6.79)	0.83 (0.10-6.83)	1.31 (0.08-21.48)	1.35 (0.08-22.39)

	adjustiert für			
	Alter und Zentrum	Alter, Zentrum und Rauchen, Alkohol, OC-Nutzung	Alter, Zentrum und Hepatitis B+C	Alter, Zentrum und Hepatitis B+C und Rauchen, Alkohol, OC-Nutzung
Schlosser [#]	0.83 (0.35-1.98)	0.81 (0.34-1.93)	0.81 (0.25-2.62)	0.82 (0.25-2.68)
Farb-Industrie [#]	0.81 (0.18-3.58)	0.77 (0.17-3.42)	0.67 (0.11-4.05)	0.68 (0.11-4.12)
Malerin	0.21 (0.03-1.53)	0.24 (0.03-1.75)	0.43 (0.05-3.83)	0.44 (0.05-3.92)
Petrol-Industrie [#]	1.15 (0.39-3.38)	0.92 (0.27-3.11)	1.53 (0.34-6.94)	1.27 (0.23-6.93)
Fleischer [#]	0.79 (0.31-2.03)	0.85 (0.33-2.18)	2.61 (0.85-8.07)	2.67 (0.86-8.27)
Druck-& Papierindustrie	1.07 (0.44-2.58)	1.08 (0.45-2.62)	0.49 (0.13-1.91)	0.50 (0.13-1.94)
Selbst berichtete Noxen				
Farben	1.18 (0.68-2.06)	1.23 (0.70-2.14)	1.24 (0.57-2.71)	1.27 (0.58-2.78)
Chemikalien/ pharmazeutische Produkte	0.83 (0.55-1.25)	0.87 (0.58-1.31)	1.07 (0.63-1.82)	1.10 (0.64-1.87)
Chemische Reinigungsmittel	0.78 (0.46-1.34)	0.82 (0.48-1.42)	0.63 (0.28-1.44)	0.65 (0.28-1.48)
Materialien für die Gummi und PVC Produktion	1.34 (0.50-3.59)	1.32 (0.49-3.55)	1.13 (0.24-5.25)	1.15 (0.25-5.35)
Lösungsmittel	0.76 (0.46-1.27)	0.80 (0.48-1.33)	1.02 (0.51-2.04)	1.05 (0.52-2.09)
Lötmetalle	0.94 (0.39-2.24)	0.89 (0.37-2.14)	0.97 (0.30-3.11)	0.99 (0.31-3.17)
Öl/ Teer/ Pech/ Asphalt	1.00 (0.45-2.26)	0.88 (0.37-2.11)	1.48 (0.51-4.30)	1.38 (0.45-4.22)
Ionisierende Strahlung	0.99 (0.50-1.96)	1.06 (0.53-2.10)	1.78 (0.74-4.30)	1.83 (0.75-4.43)
Pestizide	1.71 (0.86-3.40)	1.58 (0.79-3.15)	1.49 (0.57-3.90)	1.51 (0.57-3.97)

[#] Berufsgruppen, die vom Probanden aus vorgegebener Liste gewählt wurden

Tab. 9 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum)
 Einfluß der Risikofaktoren Rauchen, Alkohol und OC-Nutzung auf das HCC-Risiko
 Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht-exponiert)

	Anzahl der Risikofaktoren, mit denen die Fälle bzw. Kontrollen exponiert waren			
	kein Risikofaktor [#]	nur 1 Risikofaktor [#]	2 Risikofaktoren [#]	3 Risikofaktoren [#]
Landwirtschaft gesamt	0.95 (0.48-1.89)	1.31 (0.63-2.73)	1.04 (0.35-3.07)	1.76 (0.20-15.75)
Bauern	1.90 (0.80-4.52)	10.34 (1.86-57.62)	3.05 (0.58-16.11)	-
Landarbeiter	0.60 (0.22-1.59)	1.16 (0.46-2.89)	1.14 (0.33-3.96)	4.48 (0.77-26.04)
Textilindustrie gesamt	0.49 (0.22-1.08)	1.14 (0.61-2.13)	1.74 (0.88-3.43)	2.37 (0.72-7.87)
Textilfaserproduktion	1.16 (0.44-3.05)	0.99 (0.28-3.57)	1.41 (0.39-5.05)	-
Textilproduktion	0.62 (0.28-1.37)	1.20 (0.64-2.25)	1.56 (0.69-3.51)	3.86 (1.32-11.23)
Chemische Industrie	1.32 (0.36-4.90)	2.00 (0.81-4.91)	0.81 (0.18-3.61)	1.41 (0.29-6.96)
Reinigungsgewerbe gesamt	0.33 (0.11-0.94)	1.08 (0.56-2.11)	0.34 (0.10-1.11)	0.59 (0.13-2.62)
Reinigungsservice ohne Textilreinigung	0.52 (0.25-1.10)	1.18 (0.65-2.13)	0.58 (0.24-1.38)	2.45 (0.99-6.06)

[#] aus den Risikofaktoren Rauchen, Alkohol und OC-Nutzung

Berufliche Risiken: Berufsgruppen

Die Tabelle 10 zeigt die adjustierten Risikoschätzer für die Entwicklung eines HCC bei Frauen für die im Fragebogen aufgeführten Berufsgruppen. Dabei fand sich für Frauen, die länger als 6 Monate als Textilarbeiter, Werkzeugmacher, Schlosser, Zimmermann, Chemiarbeiter, Arbeiterin in der pharmazeutischen Industrie, in der Gummiindustrie, der Petrolindustrie, als Malerin, Schlächterin, in der Landwirtschaft, im Restaurantgewerbe, im Transportgewerbe, im Reinigungsgewerbe oder im Röntgen gearbeitet haben, kein signifikant erhöhtes oder erniedrigtes Risiko, wenn alle Kontrollen als Vergleichsgruppe genutzt wurden. Das gleiche galt jedoch auch, wenn man nur die Bevölkerungskontrollen als Vergleichsgruppe wählte (Tab.11).

Als wir ein Stepwise Regression Modell unter Einbeziehung aller potentiellen Confounder, die in Tabelle 6 erwähnt sind, benutzten, zeigten einige der oben erwähnten Berufsgruppen ein grenz-signifikant erhöhtes Risiko für das HCC: Textilarbeiter (OR=1.74 [1.00-3.05]), Arbeiter der pharmazeutischen Industrie (OR=4.66 [1.19-18.22]), Arbeiter in der Landwirtschaft (OR=2.05 [1.04-4.05]).

Dabei ist aber zu beachten, daß die Zahl exponierter Frauen im Vergleich zu der Anzahl der berücksichtigten potentiellen Confounder z.T. sehr klein war, d.h. daß man instabile Risikoschätzer nicht ausschließen kann.

Bei Berücksichtigung der Beschäftigungsdauer konnte nur für Frauen, die 1-4 Jahre in landwirtschaftlichen Berufen beschäftigt waren, ein signifikant erhöhtes Risiko aufgezeigt werden. Ein Trend von steigenden ORs bei steigender Beschäftigungsdauer bzw. Expositionsdauer konnte bei keiner Berufsgruppe nachgewiesen werden (Tabelle 12/ 13).

Tab. 10 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Selbst angegebene Berufe/ Berufsbranchen;
 Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht-exponiert).

Beruf/ Branche	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Expon.	Nicht exp.	Expon.	Nicht exp.		
Textil-Industrie	38	270	195	1578	1.09 (0.75-1.58)	1.74 (1.00-3.05)
Werkzeugmacher	1	315	7	1772	0.83 (0.10-6.79)	-
Schlosser	6	309	42	1735	0.83 (0.35-1.98)	-
Chemiearbeiter	8	305	49	1730	0.94 (0.44-2.01)	-
Gummi-Industrie	2	314	16	1763	0.68 (0.15-2.96)	-
Farb-Industrie	2	314	14	1765	0.81 (0.18-3.58)	0.24 (0.01-5.23)
Petrol-Industrie	4	312	20	1759	1.15 (0.39-3.38)	
Fleischer	5	311	36	1742	0.79 (0.31-2.03)	2.80 (0.75-10.43)
Landwirtschaft	27	286	125	1652	1.18 (0.76-1.84)	2.05 (1.04-4.05)
Restaurant	19	296	167	1604	0.62 (0.38-1.01)	-
Reinigungsgewerbe	21	294	191	1581	0.58 (0.36-0.92)	0.73 (0.35-1.51)
Transportgewerbe	3	312	21	1758	0.81 (0.24-2.72)	0.29 (0.02-3.85)
Röntgenstrahlung	4	312	28	1751	0.83 (0.29-2.37)	-
Pharmazeutische Ind.	8	308	23	1756	1.99 (0.88-4.49)	4.66 (1.19-18.22)
Zimmermann	2	314	18	1759	0.66 (0.15-2.89)	-

* stepwise regression Modell mit folgenden Confoundern: Alter, Zentrum, Benutzung oraler Kontrazeptiva, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatotoxische Medikamente, Alkohol (wie oft, Menge), Rauchen (Menge und Dauer), Leberkrebs in der Familienanamnese, Bluttransfusionen, Diabetes, Bildungsgrad.

Tab. 11 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Selbst angegebene Berufe/ Berufsbranchen;
 Fälle und Bevölkerungskontrollen (exponiert und nicht-exponiert).

Beruf/ Branche	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)
	Expon.	Nicht exp.	Ex-pon.	Nicht exp.	
Textil-Industrie	38	270	90	628	1.05 (0.70-1.59)
Werkzeugmacher	1	315	2	717	1.23 (0.11-13.71)
Schlosser	6	309	13	705	1.05 (0.39-2.80)
Chemiearbeiter	8	305	24	695	0.75 (0.33-1.70)
Gummi-Industrie	2	314	10	709	0.48 (0.10-2.19)
Farb-Industrie	2	314	5	714	0.96 (0.18-5.00)
Petrol-Industrie	4	312	9	710	1.05 (0.32-3.46)
Fleischer	5	311	20	699	0.53 (0.20-1.44)
Landwirtschaft	27	286	55	663	1.24 (0.76-2.03)
Restaurant	19	296	71	645	0.57 (0.34-0.97)
Reinigungsgewerbe	21	294	81	635	0.58 (0.35-0.96)
Transportgewerbe	3	312	9	710	0.78 (0.21-2.90)
Röntgenstrahlung	4	312	14	705	0.65 (0.21-2.00)
Pharmazeutische Ind.	8	308	11	708	1.69 (0.67-4.26)
Zimmermann	2	314	8	709	0.53 (0.11-2.53)

Tab. 12 Odds Ratios für das HCC Risiko in Quartilen der Expositionsdauer (adjustiert für Alter und Zentrum):
Selbst angegebene Berufe/ Berufsbranchen, Fälle und alle Kontrollen

Fälle: n=317 Kontrollen: n=1779	1. Quartil #			2. Quartil #			3. Quartil #			4. Quartil #		
	Expo- niert	OR (CI)	Expo- niert	OR (CI)	Expo- niert	OR (CI)	Expo- niert	OR (CI)	Expo- niert	OR (CI)		
Textil-Industrie	13	53	1,43 (0,77-2,67)	12	58	1,14 (0,60-2,16)	8	44	0,98 (0,45-2,11)	5	40	0,66 (0,26-1,70)
Werkzeugmacher			-	1	1	5,93 (0,37-95,65)			-			-
Schlosser			-			-	2	9	1,24 (0,27-5,76)	4	5	4,83 (1,28-18,18)
Chemiearbeiter	2	15	0,80 (0,18-3,54)	4	11	2,03 (0,64-6,43)			-	2	9	1,29 (0,28-6,03)
Gummi-Industrie			-	1	3	1,79 (0,19-17,36)	1	5	1,09 (0,13-9,33)			-
Farb-Industrie			-	1	1	6,18 (0,38-99,56)			-	1	3	1,85 (0,19-17,89)
Petrol-Industrie	1	9	0,67 (0,08-5,32)	1	2	2,86 (0,26-31,66)	2	5	2,18 (0,42-11,33)			-
Fleischer	2	11	1,03 (0,23-4,68)			-	2	7	1,65 (0,34-8,01)	1	8	0,69 (0,09-5,56)
Landwirtschaft	9	38	1,39 (0,66-2,92)	3	34	0,48 (0,14-1,57)	5	29	0,93 (0,35-2,42)	10	24	2,18 (1,02-4,66)
Restaurant	1	71	0,08 (0,01-0,57)	6	26	1,25 (0,51-3,07)	8	37	1,17 (0,54-2,53)	4	33	0,64 (0,22-1,83)
Reinigungsgewerbe	6	53	0,63 (0,27-1,48)	4	54	0,39 (0,14-1,08)	5	47	0,54 (0,21-1,37)	6	37	0,82 (0,34-1,97)
Transportgewerbe			--	1	6	0,98 (0,12-8,19)	2	3	3,66 (0,61-22,03)			-
Röntgenstrahlung	1	8	0,70 (0,09-5,59)			-	1	9	0,65 (0,08-5,18)	2	3	3,93 (0,65-23,71)
Pharmazeutische Industrie	3	6	2,89 (0,72-11,66)	4	4	5,56 (1,38-22,41)	1	7	0,83 (0,10-6,79)			-
Zimmermann	1	6	1,06 (0,13-8,87)			-	1	5	1,17 (0,14-10,05)			-

Quartile der Expositionsdauer: unterschiedlich für jede Berufsgruppe

Tab. 13 Odds Ratios für das HCC Risiko in Quartilen der Expositionsdauer (adjustiert für Alter und Zentrum):
Selbst angegebene Berufe/ Berufsbranchen, Fälle und Bevölkerungskontrollen

Fälle: n=317 Kontrollen: n=719	1. Quartil #				2. Quartil #				3. Quartil #				4. Quartil #			
	Expo- niert		OR (CI)		Expo- niert		OR (CI)		Expo- niert		OR (CI)		Expo- niert		OR (CI)	
	F	K			F	K			F	K			F	K		
Textil-Industrie	13	16	1,88 (0,89-3,96)		12	31	0,96 (0,48-1,91)		8	24	0,83 (0,37-1,89)		5	19	0,68 (0,25-1,86)	
Werkzeugmacher			-				-				-				-	
Schlosser			-				-		2	3	1,52 (0,25-9,24)		4	1	8,92 (0,99-80,45)	
Chemiearbeiter	2	5	0,85 (0,16-4,45)		4	5	1,76 (0,47-6,66)				-		2	5	0,98 (0,19-5,12)	
Gummi-Industrie			-		1	2	1,12 (0,10-12,56)		1	2	1,23 (0,11-13,63)				-	
Farb-Industrie			-				-				-		1	2	1,23 (0,11-13,63)	
Petrol-Industrie	1	2	1,13 (0,10-12,51)		1	1	2,11 (0,13-34,22)		2	4	1,25 (0,23-6,88)				-	
Fleischer	2	6	0,71 (0,14-3,55)				-		2	5	0,83 (0,16-4,34)		1	3	0,77 (0,08-7,44)	
Landwirtschaft	9	21	1,07 (0,48-2,39)		3	17	0,45 (0,13-1,57)		5	13	0,98 (0,34-2,79)		10	4	6,37 (1,97-20,56)	
Restaurant	1	32	0,06 (0,01-0,46)		6	13	1,00 (0,38-2,67)		8	15	1,16 (0,49-2,78)		4	11	0,89 (0,28-2,82)	
Reinigungsgewerbe	6	18	0,68 (0,27-1,74)		4	22	0,41 (0,14-1,20)		5	26	0,45 (0,17-1,19)		6	15	0,92 (0,35-2,39)	
Transportgewerbe			-		1	1	2,44 (0,15-39,31)		2	2	2,39 (0,33-17,07)				-	
Röntgenstrahlung	1	5	0,46 (0,05-4,00)				-		1	5	0,44 (0,05-3,83)		2	1	4,87 (0,44-54,10)	
Pharmazeutische Industrie	3	1	6,86 (0,71-66,61)		4	3	3,08 (0,68-13,90)		1	4	0,58 (0,06-5,21)				-	
Zimmermann	1	2	0,90 (0,08-10,05)				-		1	2	1,11 (0,10-12,33)				-	

Quartile der Expositionsdauer: unterschiedlich für jede Berufsgruppe

Da einige der im Fragebogen angebotenen Berufsgruppen ziemlich weitgefaßt sind, haben wir mit Hilfe der von den Befragten angegebenen Tätigkeiten bzw. Berufsbranchen einzelne spezifischere Berufsuntergruppen neu codiert (Tabelle 14, 15). Dabei konnte nur für die Bauern aus der Gruppe der in der Landwirtschaft Beschäftigten ein signifikant erhöhtes Risiko gefunden werden, sowohl wenn man alle Kontrollen ($OR=2.88$ [1.49-5.57] s. Tabelle 14) als auch wenn man nur die Bevölkerungskontrollen als Referenz benutzt hat ($OR=7.19$ [2.56-20.21] s. Tabelle 15).

Zusätzlich zeigten noch Landarbeiter ($OR=2.51$ [1.08-5.83]), Beschäftigte in der Textilfaserproduktion ($OR=2.91$ [1.10-7.75] und Beschäftigte in der chemischen Industrie ($OR=2.55$ [1.00-6.53]) ein grenzsignifikant erhöhtes Risiko, wenn man alle Co-Variablen in das Modell nimmt (stepwise regression model).

Nach Ländern stratifizierte Auswertung

Ca. 60 % der Fälle und Kontrollen wurden in Deutschland rekrutiert. Für die von uns gewählten Beispiel-Berufsgruppen waren nicht in jedem Land Fälle und Kontrollen vertreten (Tab.16). Nur für die in Deutschland rekrutierte Gruppe waren Fälle und Kontrollen in jeder Berufsgruppe vertreten. Die Gruppe der Textilarbeiter und die der in der Landwirtschaft Beschäftigten, die Bauern und die Landarbeiter zeigten in der deutschen Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für Leberkrebs, nicht jedoch in den anderen Ländern. Auch unterscheidet sich die Höhe der adjustierten ORs erheblich zwischen Deutschland und den anderen Ländern, d.h. mit gewisser Ausnahme der Berufsgruppe „Bauern“ und „Beschäftigte in der chemischen Industrie“. Die Ursachen für diese Unterschiede könnten vielfältiger Art sein, jedoch ist die Schlußfolgerung zu ziehen, dort, wo es die Fallzahlen erlauben, eine gesonderte Auswertung für Deutschland durchzuführen.

Wenn man nur die in Deutschland rekrutierten Fälle und Kontrollen in die Risikoberechnung einbezieht, ergaben sich für die meisten Berufsgruppen höhere Risikoschätzer im Vergleich zu den Risikoschätzern aller Fälle und Kontrollen (s.Tab.17).

Tab. 14 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Neu kodierte Berufe/ Berufsgruppen; Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht exponiert)

Beruf/ Berufsgruppe	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)	OR (95% CI)*
	Expon.	Nicht exp.	Expon.	Nicht exp.		
Kellnerin	7	310	86	1693	0.45 (0.21-0.98)	-
Köchin	14	303	84	1695	0.93 (0.52-1.65)	-
Barfrauen	3	314	14	1765	1.19 (0.34-4.15)	-
Landwirtsch. Service	1	316	9	1770	0.63 (0.08-4.99)	-
Bauern	14	303	27	1752	2.88 (1.49-5.57)	2.51 (0.93-6.77)
Landarbeiter	16	301	81	1698	1.05 (0.60-1.82)	2.51 (1.08-5.83)
Winzer	1	316	3	1776	1.86 (0.19-17.98)	-
Textilbereich Leder	3	314	18	1761	0.90 (0.26-3.09)	0.23 (0.02-3.42)
Textilfasernprod.	12	305	53	1726	1.16 (0.61-2.22)	2.91 (1.10-7.75)
Textilproduktion	36	281	162	1617	1.24 (0.84-1.82)	1.61 (0.91-2.91)
Textilverkauf	4	313	37	1742	0.58 (0.21-1.65)	2.91 (0.54-12.41)
Krankenschwester	18	299	132	1647	0.78 (0.47-1.31)	-
Röntgenassistent	1	316	7	1772	0.86 (0.11-7.08)	-
Andere med. Berufe	9	308	84	1695	0.61 (0.30-1.24)	-
Reinigungsservice	39	278	234	1545	0.89 (0.62-1.28)	-
Trockenreinigung	3	314	22	1757	0.77 (0.23-2.58)	-
Chemische Industrie	14	303	56	1723	1.45 (0.80-2.65)	2.55 (1.00-6.53)
Gummiprod./-verarbeitung	2	315	18	1761	0.60 (0.14-2.62)	-
Plastikprod./-verarbeitung	2	315	4	1775	2.95 (0.53-16.12)	-
Malerin	1	316	27	1752	0.21 (0.03-1.53)	-
Druck-& Papierind.	6	311	31	1748	1.07 (0.44-2.58)	-

* stepwise regression Modell mit folgenden Confoundern: Alter, Zentrum, Benutzung oraler Kontrazeptiva, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatotoxische Medikamente, Alkohol (wie oft, Menge), Rauchen (Menge und Dauer), Leberkrebs in der Familienanamnese, Bluttransfusionen, Diabetes, Bildungsgrad.

Tab. 15 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Neu kodierte Berufe/ Berufsgruppen; Fälle und Bevölkerungskontrollen (exponiert und nicht exponiert)

Beruf/ Berufsgruppe	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)
	Expon..	Nicht Exp.	Expon.	Nicht Exp.	
Kellnerin	7	310	35	684	0.44 (0.19-0.998)
Köchin	14	303	30	689	1.09 (0.57-2.10)
Barfrauen	3	314	3	716	2.29 (0.46-11.47)
Landwirtsch. Service	1	316	5	714	0.50 (0.06-4.30)
Bauern	14	303	5	714	7.19 (2.56-20.21)
Landarbeiter	16	301	42	677	0.91 (0.50-1.65)
Winzer	1	316	1	718	2.55 (0.16-41.12)
Textilbereich Leder	3	314	6	713	1.17 (0.29-4.73)
Textilfasernprod.	12	305	33	686	0.91 (0.45-1.81)
Textilproduktion	36	281	68	651	1.29 (0.84-1.99)
Textilverkauf	4	313	23	696	0.41 (0.14-1.20)
Krankenschwester	18	299	55	664	0.70 (0.41-1.23)
Röntgenassistent	1	316	2	717	1.21 (0.11-13.43)
Andere med. Berufe	9	308	41	678	0.46 (0.22-0.96)
Reinigungsservice	39	278	108	611	0.83 (0.56-1.23)
Trockenreinigung	3	314	9	710	0.80 (0.21-2.99)
Chemische Industrie	14	303	25	694	1.30 (0.66-2.53)
Gummiprod./-verarb.	2	315	12	707	0.38 (0.09-1.73)
Plastikprod./-verarb.	2	315	3	716	1.38 (0.23-8.37)
Malerin	1	316	14	705	0.16 (0.02-1.26)
Druck-& Papierind.	6	311	10	709	1.53 (0.55-4.28)

Tab. 16 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter):
 Unterschiede zwischen den einzelnen, an der Studie teilnehmenden Ländern;
 Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht exponiert)

	Deutschland	UK	Frankreich	Italien	Griechenland	Spanien
Landwirtschaft gesamt	2.08 (1.22-3.54)	1.07 (0.12-9.49)	0.96 (0.12-7.92)	-	0.66 (0.18-2.37)	0.09 (0.01-0.74)
Bauern	4.87 (2.01-11.79)	-	2.56 (0.27-24.21)	-	2.63 (0.65-10.73)	-
Farmarbeiter	2.32 (1.23-4.36)	1.84 (0.18-18.40)	-	-	-	0.09 (0.01-0.74)
Textilindustrie gesamt	2.00 (1.25-3.21)	0.18 (0.02-1.42)	1.77 (0.47-6.63)	-	0.27 (0.03-2.30)	0.33 (0.13-0.85)
Textilfaserproduktion	2.08 (0.75-5.83)	0.89 (0.10-7.71)	-	-	3.33 (0.23-48.91)	0.21 (0.06-0.74)
Textilproduktion	1.46 (0.88-2.43)	0.53 (0.12-2.42)	0.98 (0.21-4.53)	0.41 (0.04-4.59)	-	2.23 (0.90-5.53)
Chemische Industrie	1.42 (0.70-2.88)	-	2.33 (0.25-21.82)	-	-	8.59 (0.86-85.48)
Reinigungsgewerbe gesamt	0.79 (0.44-1.41)	0.26 (0.06-1.14)	1.44 (0.46-4.56)	-	1.41 (0.13-14.74)	-
Reinigungsservice ohne Textilreinigung	1.00 (0.61-1.64)	0.81 (0.31-2.09)	1.25 (0.40-3.93)	-	0.74 (0.08-6.79)	0.54 (0.20-1.44)

Tab. 17 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum)
Deutsche Fälle und alle deutschen Kontrollen (exponiert und nicht-exponiert)

	Fälle		Kontrollen		OR (CI)
	expo- niert	nicht exp.	expo- niert	nicht exp.	
Landwirtschaft [#]	20	155	65	1035	2.08 (1.22-3.55)
Landwirtsch. Service	1	178	8	1094	0.77 (0.10-6.19)
Bauern	9	170	12	1090	4.71 (1.94-11.45)
Landarbeiter	14	165	39	1063	2.38 (1.26-4.49)
Winzer	1	178	2	1100	2.94 (0.26-32.83)
Restaurant [#]	11	166	95	1002	0.72 (0.37-1.37)
Kellnerin	6	173	45	1057	0.82 (0.34-1.95)
Köchin	7	172	60	1042	0.71 (0.32-1.59)
Barfrauen	1	178	2	1100	2.94 (0.26-32.83)
Textil-Industrie [#]	26	148	89	1007	1.99 (1.24-3.19)
Textilbereich Leder	3	176	12	1090	1.63 (0.45-5.85)
Textilfasernprod.	5	174	15	1087	1.94 (0.69-5.44)
Textilproduktion	21	158	92	1010	1.43 (0.86-2.37)
Textilverkauf	2	177	20	1082	0.58 (0.13-2.53)
medizinische Berufe					
Krankenschwester	14	165	107	995	0.78 (0.44-1.40)
Röntgenassistent	1	178	6	1096	0.94 (0.11-7.87)
Andere med. Berufe	8	171	61	1041	0.80 (0.38-1.71)
Reinigungsgewerbe [#]	14	164	107	990	0.83 (0.46-1.49)
Reinigungsservice	21	158	129	973	1.04 (0.63-1.70)
Trockenreinigung	2	177	16	1086	0.73 (0.17-3.22)
Chemieindustrie [#]	6	169	35	1067	1.10 (0.46-2.67)
Chemische Industrie	10	169	44	1058	1.41 (0.70-2.86)
Gummi-Industrie [#]	1	177	13	1089	0.56 (0.07-4.37)
Gummiprod./-verarbeitung	1	178	14	1088	0.51 (0.07-3.93)
Plastikprod./-verarbeitung	1	178	2	1100	3.11 (0.28-34.98)
Pharmazeutische Industrie [#]	4	174	17	1085	1.48 (0.49-4.46)
Transportgewerbe [#]	3	174	15	1087	1.32 (0.38-4.62)
Röntgenstrahlung [#]	3	175	22	1080	0.83 (0.25-2.81)
Zimmermann [#]	2	176	17	1083	0.69 (0.16-3.00)
Werkzeugmacher [#]	1	177	5	1097	1.19 (0.14-10.33)

	Fälle		Kontrollen		OR (CI)
	expo- niert	nicht exp.	expo- niert	nicht exp.	
Schlosser [#]	4	173	35	1065	0.71 (0.25-2.03)
Farb-Industrie [#]	2	176	9	1093	1.41 (0.30-6.61)
Malerin	1	178	18	1084	0.33 (0.04-2.47)
Petrol-Industrie [#]	3	175	15	1087	1.30 (0.37-4.55)
Fleischer [#]	3	175	23	1078	0.83 (0.25-2.79)
Druck-& Papierind.	5	174	21	1081	1.56 (0.58-4.21)
Selbstberichtete Noxen					
Farben	14	164	68	1037	1.31 (0.72-2.38)
Chemikalien/ pharmazeuti- sche Produkte	22	156	170	932	0.78 (0.49-1.26)
Chemische Reinigungs- mittel	11	167	76	1026	0.88 (0.46-1.70)
Materialien für die Gummi und PVC Produktion	2	176	16	1086	0.86 (0.19-3.77)
Lösungsmittel	16	162	108	994	0.91 (0.53-1.59)
Lötmetalle	4	174	26	1076	0.97 (0.34-2.83)
Öl/ Teer/ Pech/ Asphalt	6	172	33	1069	1.14 (0.47-2.75)
Ionisierende Strahlung	8	170	47	1055	1.07 (0.50-2.32)
Pestizide	7	171	23	1079	1.94 (0.82-4.61)

[#] Berufsgruppen, die vom Probanden aus vorgegebener Liste gewählt wurden

Bei den Berufsgruppen, die den Befragten zur Auswahl gegeben wurden, ergab sich bei Adjustierung für Alter und Geschlecht ein signifikant erhöhtes Leberkrebsrisiko bei Beschäftigten in der Landwirtschaft (OR=2.08 [1.22-3.55]) und in der Textilindustrie (OR=1.99 [1.24-3.19]).

Bei den Berufsuntergruppen fanden sich nach Adjustierung für Alter und Zentrum signifikant erhöhte Risikoschätzer bei den Bauern (OR=4.71 [1.94-11.45]) und bei den Landarbeitern (OR=2.38 [1.26-4.49]).

Aufgrund der Hypothese, daß medizinisches Personal häufiger gegenüber Hepatitis exponiert sein könnte, wurde diese Gruppe speziell betrachtet. In unserer Studie gab es bei Ärztinnen oder Zahnärztinnen keinen HCC-Fall, wohl aber bei einigen Schwestern bzw. anderem medizinischem Personal. Es konnte jedoch kein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC gefunden werden, die ORs waren sogar scheinbar kleiner als 1,0. Ähnliches galt für jene Untergruppen, die mit einer höheren oder geringeren Wahrscheinlichkeit beruflich mit Blut oder Blutprodukten in Berührung gekommen waren. (Tab. 14, 15)

	OR	CI
Schwestern	0.75	0.45-1.25
Probanden mit wahrscheinlichem Blutkontakt	0.69	0.42-1.14
Probanden mit möglichem Blutkontakt	0.63	0.33-1.23

Generell fanden wir bei Personen mit einer höheren Bildung ein nichtsignifikant niedrigeres OR für HCC: OR=0.77 (0.58-1.01)

Bei der Berechnung des Leberkrebsrisikos der Berufsgruppen für den Fall, daß die zu untersuchenden Fälle und Kontrollen nicht zusätzlich noch in einem anderen HCC-Risikobelasteten Beruf gearbeitet haben, konnten wir keine signifikanten Unterschiede finden zu den Risikoberechnungen, bei denen zusätzliche Berufe keine Rollen gespielt haben (Tab.18).

Exposition mit bestimmten Noxen

Erfragte Noxen

Bei den von den Probanden selbst angegebenen Expositionen zu bestimmten Noxen zeigten nach Adjustierung für Alter und Zentrum nur wenige ein erhöhtes Risiko, und dieses war statistisch nicht signifikant (Tab. 19, 20).

Bei Berücksichtigung der Zeitdauer der Exposition zu den einzelnen Noxen fanden wir einen statistisch signifikanten Trend bei der Exposition mit Pestiziden. Das OR der über 54 Jahre mit Pestiziden exponierten Personen ist aber als eher instabil anzusehen, da nur 6 Fälle und 5 Kontrollen in diesen Zeitrahmen fallen (Tab. 21, 22).

	Zeitdauer der Exposition			
	sehr kurz	kurz	mittel	lange
Pestizide	1.18 (0.14-10.1)	-	0.97 (0.09-10.9)	13.83 (2.54-75.2)

Für die anderen Expositionsgruppen konnten wir keinen signifikanten Trend nachweisen, obwohl die ORs in einzelnen Expositionsdauergruppierungen erhöht waren, teilweise sogar signifikant.

Tab. 18 Odds Ratios für das HCC-Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum)
Einfluß der Tätigkeit in mehreren mit HCC in Verbindung gebrachten Berufen
Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht-exponiert)

	ohne Berücksichtigung anderer Berufe mit potentiellem HCC-Risiko	mit Berücksichtigung anderer Berufe mit potentiellem HCC-Risiko
Textil-Industrie	1.09 (0.75-1.58)	1.06 (0.66-1.70)
Chemiearbeiter	0.94 (0.44-2.01)	1.14 (0.47-2.78)
Landwirtschaft	1.18 (0.76-1.84)	1.61 (0.93-2.78)
Gastronomie	0.62 (0.38-1.01)	0.81 (0.44-1.48)
Reinigungsgewerbe	0.58 (0.36-0.92)	0.51 (0.24-1.07)
Strahlung	0.83 (0.29-2.37)	0.90 (0.26-3.06)

In der Literatur mit einem erhöhten HCC-Risiko in Verbindung gebrachte und hier berücksichtigte Berufsgruppen:

Textil-Industrie
Chemische Industrie
Landwirtschaft
Gastronomie
Reinigungsgewerbe
Strahlung
Gummi- und Plastikproduktion

Tab. 19 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Vom Probanden erfragte berufsbedingte Expositionen;
 Fälle und alle Kontrollen (exponiert und nicht exponiert).

Exposition	Fälle		Kontrolle		OR (95% CI)
	Expon.	Nicht exp.	Expon.	Nicht exp.	
Farben	16	300	80	1699	1.18 (0.68-2.06)
Chemikalien/pharmazeutische Produkte	30	286	207	1572	0.83 (0.55-1.25)
Chemische Reinigungsmittel	16	300	115	1664	0.78 (0.46-1.34)
Materialien für die Gummi- und PVC-Produktion	5	311	21	1758	1.34 (0.50-3.59)
Lösungsmittel	18	298	135	1644	0.76 (0.46-1.27)
Lötmetalle	6	310	37	1742	0.94 (0.39-2.24)
Öl/ Teer/ Pech/ Asphalt	7	309	41	1738	1.00 (0.45-2.26)
Ionisierende Strahlung	10	306	59	1720	0.99 (0.50-1.96)
Pestizide	11	305	36	1743	1.71 (0.86-3.40)

Tabelle 20 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Vom Probanden erfragte berufsbedingte Expositionen;
 Fälle und Bevölkerungskontrollen (exponiert und nicht exponiert).

Exposition	Fälle		Kontrolle		OR (95% CI)
	Expon.	Nicht exp.	Expon.	Nicht exp.	
Farben	16	300	31	688	1.20 (0.64-2.24)
Chemikalien/pharmazeutische Produkte	30	286	96	623	0.65 (0.42-1.01)
Chemische Reinigungsmittel	16	300	49	670	0.75 (0.42-1.34)
Materialien für die Gummi- und PVC-Produktion	5	311	11	708	1.01 (0.35-2.95)
Lösungsmittel	18	298	63	656	0.62 (0.36-1.07)
Lötmetalle	6	310	10	709	1.30 (0.47-3.63)
Öl/ Teer/ Pech/ Asphalt	7	309	18	701	0.86 (0.35-2.09)
Ionisierende Strahlung	10	306	32	687	0.68 (0.33-1.40)
Pestizide	11	305	16	703	1.69 (0.77-3.70)

Tab. 21 Odds Ratios für das HCC Risiko in Quartilen der Expositionsdauer (adjustiert für Alter und Zentrum):
Vom Probanden erfragte berufsbedingte Expositionen, Fälle und alle Kontrollen

Fälle: n=317 Kontrollen: n=1779	1. Quartil			2. Quartil			3. Quartil			4. Quartil		
	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)
	F	K		F	K		F	K		F	K	
Farben	5	19	1,57 (0,58-4,25)	2	23	0,53 (0,12-2,26)	4	19	1,25 (0,42-3,72)	5	19	1,50 (0,55-4,05)
Chemikalien/ pharmazeuti- sche Produkte	10	52	1,11 (0,56-2,21)	8	55	0,83 (0,39-1,77)	3	52	0,33 (0,10-1,08)	9	48	1,06 (0,51-2,19)
Chemische Reinigungsmit- tel	8	31	1,49 (0,68-3,29)	3	25	0,68 (0,20-2,26)	2	31	0,36 (0,09-1,52)	3	28	0,59 (0,18-1,95)
Materialien für die PVC und Gummi Produktion	2	5	2,24 (0,43-11,61)	1	5	1,10 (0,13-9,46)	2	5	2,38 (0,46-12,35)			-
Lösungsmittel	8	54	0,86 (0,40-1,82)	4	16	1,43 (0,47-4,31)			-	6	31	1,09 (0,45-2,63)
Lötmetalle				1	8	0,73 (0,09-5,85)	3	9	1,93 (0,52-7,19)	2	8	1,40 (0,30-6,62)
Öl /Teer/ Pech/ Asphalt	4	10	2,48 (0,77-8,01)			-	2	10	1,13 (0,25-5,21)	1	10	0,56 (0,07-4,36)
Ionisierende Strahlung	6	13	2,75 (1,03-7,33)	1	15	0,39 (0,05-2,95)			-	3	14	1,21 (0,35-4,26)
Pestizide	3	8	2,30 (0,60-8,74)			-	2	9	1,24 (0,27-5,79)	6	5	6,40 (1,93-21,17)

Tab. 22 Odds Ratios für das HCC Risiko in Quartilen der Expositionsdauer (adjustiert für Alter und Zentrum):
Vom Probanden erfragte berufsbedingte Expositionen, Fälle und Bevölkerungskontrollen

	1. Quartil			2. Quartil			3. Quartil			4. Quartil		
	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)	Exponiert		OR (CI)
Fälle: n=317 Kontrollen: n=719	F	K		F	K		F	K		F	K	
Farben	5	4	2,92 (0,78-10,98)	2	10	0,43 (0,09-2,00)	4	11	0,84 (0,26-2,67)	5	6	2,10 (0,63-6,98)
Chemikalien/ pharmazeuti- sche Produkte	10	22	0,91 (0,42-1,96)	8	28	0,60 (0,27-1,33)	3	20	0,30 (0,09-1,03)	9	26	0,76 (0,35-1,64)
Chemische Reinigungsmit- tel	8	12	1,48 (0,60-3,67)	3	12	0,56 (0,16-2,02)	2	14	0,33 (0,07-1,45)	3	11	0,67 (0,18-2,43)
Materialien für die PVC und Gummi Produktion	2	2	2,22 (0,31-15,92)	1	4	0,52 (0,06-4,73)	2	1	4,39 (0,39-48,90)			-
Lösungsmittel	8	25	0,68 (0,30-1,52)	4	7	1,29 (0,37-4,46)			-	6	17	0,82 (0,32-2,12)
Lötmetalle				1	1	2,42 (0,15-38,93)	3	3	2,09 (0,42-10,49)	2	3	1,61 (0,27-9,73)
Öl /Teer/ Pech/ Asphalt	4	1	7,66 (0,84-69,47)			-	2	7	0,64 (0,13-3,13)	1	6	0,40 (0,05-3,35)
Ionisierende Strahlung	6	7	1,82 (0,61-5,50)	1	9	0,23 (0,03-1,79)			-	3	8	0,90 (0,24-3,41)
Pestizide	3	2	3,59 (0,60-21,66)			-	2	3	1,74 (0,29-10,52)	6	3	5,05 (1,25-20,40)

Job-Exposure-Matrix

Die von den Probanden im Fragebogen selbst angegebenen Berufe und Berufsgruppen wurden benutzt, um mit Hilfe einer in England erarbeiteten, aber auch in anderen Ländern mit Erfolg benutzten Job-Exposure-Matrix den wahrscheinlichen Expositionsgrad für 50 verschiedene Noxen zu berechnen. Tabelle 23 und 24 zeigen eine Zusammenstellung der wichtigsten Noxen mit den jeweiligen Risiko-ORs bei Einbeziehung aller Kontrollen bzw. nur der Bevölkerungskontrollen. Dabei wurden die stärker exponierten Probanden (Grad 3 und 4 – s. Methodik) den wenig exponierten gegenübergestellt (Grad 0, 1 und 2). Wenn man alle Kontrollen mit einbezieht, fand man statistisch erhöhte ORs für die Exposition mit Formaldehyd und Elektromagnetischen Feldern, bei Ausschluß der Krankenhaus-Kontrolle veränderten sich die Risikoschätzer nicht wesentlich, wurden jedoch aufgrund der deutlich kleineren Zahlen statistisch nicht signifikant.

	OR (CI) mit allen Kontrollen	OR (CI) mit Bevölkerungskontrollen
Formaldehyd	2.99 (1.05-8.52)	2.15 (0.71-6.47)
EM-Felder	1.90 (1.01-3.58)	1.90 (0.92-3.93)

Für andere Noxen zeigte sich ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko, so z.B. für Arsen, Beryllium, Chlorophenol, Chrom, anorganische Stäube, Epoxidharze und Lötmetalle.

Wenn man nur die deutschen Fälle und Kontrollen betrachtet, fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Frauen, die EM-Feldern ausgesetzt waren (OR=2.11 [1.07-4.15]), die gegenüber Getreidestaub exponiert waren (OR=2.45 [1.34-4.47]), die beruflich mit Formaldehyd zu tun hatten (OR=3.69 [1.21-11.27]) und die berufsbedingt Nitraten, Nitriten oder Nitrosaminen ausgesetzt waren (OR=2.90 [1.53-5.50]) (Tab.25). Auch für die Exposition gegenüber Herbiziden fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko (OR=2.39 [1.33-4.28]).

Tab. 23 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Job-Exposure-Matrix: Ausgewählte Expositionen aus den 50 mit Hilfe der
 JEM aus den von den Probanden selbstberichteten Berufen berechneten,
 potentiellen Expositionen. Vergleich von stärker und weniger stark expo-
 nierten[#] Fällen und Kontrollen.

Expositionsgruppe JEM	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)
	Stärker Expon.	Weniger Expon.	Stärker Expon.	Weniger Expon.	
Aromatische Amine	14	303	98	1681	0.79 (0.45-1.41)
Arsen & Verbindungen	6	311	19	1760	1.78 (0.70-4.52)
Asbest	1	316	5	1774	1.16 (0.13-9.96)
Beryllium & Verbindungen	2	315	7	1772	1.66 (0.34-8.03)
Cadmium & Verbindungen	3	314	15	1764	1.12 (0.32-3.90)
Tetrachlorkohlenstoff	4	313	25	1754	0.91 (0.31-2.63)
Chlorophenol	4	313	11	1768	2.07 (0.65-6.55)
Chrom/ Chromate	9	308	25	1754	2.03 (0.94-4.42)
Elektromagnetische Felder	14	303	47	1732	1.78 (0.96-3.28)
Entfettungsmittel	10	307	61	1718	0.91 (0.46-1.79)
Reinigungsmittel	54	263	299	1480	0.99 (0.72-1.36)
Farbstoffe	14	302	81	1698	0.98 (0.55-1.75)
Getreidestaub	23	294	100	1679	1.23 (0.76-1.98)
Kohlenstaub	1	316	5	1774	1.21 (0.14-10.46)
Anorganischer Staub	6	311	23	1756	1.45 (0.59-3.60)
Organischer Staub	9	308	44	1735	1.13 (0.54-2.33)
Holzstaub	3	314	16	1763	1.11 (0.32-3.86)
Epoxid-Harz	3	314	5	1774	3.50 (0.83-14.77)
Formaldehyd	6	311	10	1769	3.36 (1.20-9.35)
P.A.H.s	2	315	5	1774	2.33 (0.45-12.08)
Herbizide	24	293	100	1679	1.30 (0.81-2.07)
Ionisierende Strahlung	4	313	22	1757	1.08 (0.37-3.16)
Blei & Verbindungen	12	305	51	1728	1.34 (0.71-2.55)
Quecksilber & Verbindungen	3	314	19	1760	0.92 (0.27-3.15)
Nitrate, -ite, osamine	22	295	88	1691	1.33 (0.81-2.17)
Farben und Pigmente	1	316	8	1771	0.74 (0.09-5.95)
Lötmetall	8	308	25	1754	1.86 (0.83-4.17)
Ruß, Teer, Mineralöl	2	315	22	1757	0.50 (0.12-2.13)
Styrene	2	315	13	1766	0.85 (0.19-3.78)
Wachs & Politur	1	316	11	1768	0.49 (0.06-3.84)

[#] stärker exponiert= level 3 und 4 in der Matrix; weniger stark exponiert= level 0, 1, und 2

Tab. 24 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):
 Job-Exposure-Matrix: Ausgewählte Expositionen aus den 50 mit Hilfe der
 JEM aus den von den Probanden selbstberichteten Berufen berechneten,
 potentiellen Expositionen. Vergleich von stärker und weniger stark expo-
 nierten[#] Fällen und Bevölkerungskontrollen.

Expositionsgruppe JEM	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)
	Stärker Expon.	Weniger Expon.	Stärker Expon.	Weniger Expon.	
Aromatische Amine	14	303	39	680	0.81 (0.43-1.52)
Arsen & Verbindungen	6	311	9	710	1.56 (0.55-4.45)
Beryllium & Verbindungen	2	315	1	718	4.56 (0.41-50.94)
Cadmium & Verbindungen	3	314	7	712	1.04 (0.27-4.06)
Tetrachlorkohlenstoff	4	313	11	708	0.88 (0.28-2.80)
Chlorophenol	4	313	6	713	1.56 (0.44-5.60)
Chrom/ Chromate	9	308	10	709	2.22 (0.89-5.54)
Elektromagnetische Felder	14	303	17	702	1.90 (0.92-3.93)
Entfettungsmittel	10	307	30	689	0.80 (0.38-1.67)
Reinigungsmittel	54	263	109	610	1.19 (0.83-1.70)
Farbstoffe	14	303	23	696	1.34 (0.68-2.65)
Getreidestaub	23	294	43	676	1.33 (0.78-2.26)
Anorganischer Staub	6	311	8	711	1.84 (0.63-5.36)
Organischer Staub	9	308	20	699	1.06 (0.48-2.36)
Holzstaub	3	314	5	714	1.33 (0.31-5.64)
Epoxid-Harz	3	314	3	716	2.25 (0.45-11.25)
Formaldehyd	6	311	7	712	2.15 (0.71-6.47)
Herbizide	24	293	45	674	1.31 (0.78-2.20)
Ionisierende Strahlung	4	313	9	710	1.00 (0.31-2.20)
Blei & Verbindungen	12	305	22	697	1.27 (0.62-2.60)
Quecksilber & Verbindungen	3	314	10	709	0.65 (0.18-2.41)
Nitrate, -ite, osamine	22	295	38	681	1.47 (0.85-2.56)
Lötmetall	8	309	12	707	1.51 (0.61-3.75)
Ruß, Teer, Mineralöl	2	315	8	711	0.62 (0.13-2.97)
Styrene	2	315	5	714	0.89 (0.17-4.61)
Wachs & Politur	1	316	2	717	1.07 (0.10-11.92)

[#] stärker exponiert= level 3 und 4 in der Matrix; weniger stark exponiert= level 0,1, und 2

Tab. 25 Odds Ratios für das HCC Risiko (adjustiert für Alter und Zentrum):

Deutsche Fälle und deutsche Kontrollen

Job-Exposure-Matrix: Ausgewählte Expositionen aus den 50 mit Hilfe der JEM aus den von den Probanden selbstberichteten Berufen berechneten, potentiellen Expositionen.

Vergleich von stärker und weniger stark exponierten[#] Fällen und Kontrollen.

Expositionsgruppe JEM	Fälle		Kontrollen		OR (95% CI)
	Stärker Expon.	Weniger Expon.	Stärker Expon.	Weniger Expon.	
Aromatische Amine	7	172	74	1028	0.59 (0.27-1.31)
Arsen & Verbindungen	4	175	16	1086	1.54 (0.51-4.68)
Asbest	1	178	3	1099	2.12 (0.22-20.48)
Beryllium & Verbindungen	2	177	6	1096	2.02 (0.40-10.13)
Cadmium & Verbindungen	2	177	13	1089	0.93 (0.21-4.18)
Tetrachlorkohlenstoff	3	176	19	1083	0.94 (0.27-3.20)
Chlorophenol	2	177	9	1093	1.29 (0.28-6.04)
Chrom/ Chromate	7	172	18	1084	2.43 (0.99-5.94)
Elektromagnetische Felder	12	167	35	1067	2.11 (1.07-4.15)
Entfettungsmittel	7	172	45	1057	0.96 (0.42-2.17)
Reinigungsmittel	28	151	163	939	1.09 (0.70-1.69)
Farbstoffe	8	171	57	1045	0.87 (0.41-1.87)
Getreidestaub	16	163	43	1059	2.45 (1.34-4.47)
Kohlenstaub	1	178	4	1098	1.33 (0.15-12.02)
Anorganischer Staub	4	175	16	1086	1.64 (0.54-4.99)
Organischer Staub	6	173	31	1071	1.26 (0.52-3.07)
Holzstaub	3	176	12	1090	1.36 (0.38-4.91)
Epoxid-Harz	2	177	3	1099	4.30 (0.71-26.16)
Formaldehyd	5	174	9	1093	3.69 (1.21-11.27)
P.A.H.s	1	178	4	1098	1.67 (0.18-15.06)
Herbizide	17	162	46	1056	2.39 (1.33-4.28)
Ionisierende Strahlung	4	175	20	1082	1.24 (0.42-3.68)
Blei & Verbindungen	7	172	40	1062	1.08 (0.47-2.45)
Quecksilber & Verbindungen	3	176	18	1084	1.07 (0.31-3.67)
Nitrate, -ite, osamine	15	164	34	1068	2.90 (1.53-5.50)
Farben und Pigmente	1	178	7	1095	0.83 (0.10-6.80)
Lötmetall	6	173	18	1084	2.04 (0.80-5.22)
Ruß, Teer, Mineralöl	1	178	13	1089	0.48 (0.06-3.69)
Styrene	1	178	9	1093	0.74 (0.09-5.91)
Wachs & Politur	1	178	7	1095	0.94 (0.11-7.72)

[#] stärker exponiert= level 3 und 4 in der Matrix; weniger stark exponiert= level 0,1, und 2

Diskussion

Das Hauptziel der Multizentrischen Internationalen Leber-Tumor Studie war, mögliche und in der Literatur beschriebene Zusammenhänge zwischen der Nutzung von oralen Kontrazeptiva und der Entstehung eines Primären Leberzellkarzinoms zu untersuchen. Diese Studie wurde vom Juli 1994 bis zum Juni 1996 in 31 Zentren in 6 Europäischen Ländern durchgeführt (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Italien, Griechenland). Insgesamt wurden 317 Fälle und 1779 Kontrollen (1060 Krankenhaus- und 719 Bevölkerungskontrollen) in die Auswert Studie aufgenommen. Die Fallerfassung erfolgte sowohl retrospektiv (Juli 1990 – Juni 1994) als auch prospektiv (Juli 1994 – Juni 1996).

Neben der genauen Erfassung der Pillen-Anamnese wurde versucht, auch andere potentielle und zuvor in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC erfassen: Hepatitis B und C Serologie (bei Bevölkerungskontrollen war die Blutentnahme nicht möglich), vorhergehende Bluttransfusionen, Alkoholanamnese, potentiell lebertoxische Medikamente und bösartige Neubildungen in der Familienanamnese. Die berufliche Exposition wurde explizit als einer der zu untersuchenden potentiellen Risikofaktoren in das Studienprotokoll der MILT-Studie aufgenommen (Heinemann 1996).

In früheren Studien, die sich mit beruflicher Exposition und Leberkrebs beschäftigten (Kauppinen 1992, Stenhammar 1983, Suarez 1989, Chow 1993, Blair 1993), kamen für die einzelnen Berufs- und Expositionsgruppen teilweise recht unterschiedliche und widersprüchliche Risikoschätzer für die Entstehung des HCC heraus. Auch wurde in den vorangegangenen Studien überwiegend das expositionsassoziierte HCC-Risiko für Männer bewertet.

Methodische Fragen

Die Erfassung der Daten der HCC-Fälle konnte nicht in jedem Fall in Form eines persönlichen Interviews durchgeführt werden, sei es nun, weil die Fall-Person bereits verstorben war oder in ihrem Gesundheitszustand ein Interview nicht möglich war. Das Interview wurde in diesen Fällen mit nahen Verwandten oder sehr guten Bekannten durchgeführt. Obwohl man nicht bestimmen kann, wie genau diese befragten Personen über bestimmte berufliche Expositionen des Falles Bescheid wußten, konnten wir für die unterschiedlichen Befragungsgruppen keine signifikanten Unterschiede in den berufsassoziierten

ten HCC-Risiken feststellen (vgl. Tab. 5).

In dieser Studie fanden wir keine homogenen Risikoschätzer für möglicherweise berufsassozierten Leberkrebs in den beteiligten Ländern. 60% der Fälle und Kontrollen finden sich in der Gruppe der in Deutschland erfaßten Fälle und Kontrollen. In den restlichen Ländern gab es kleinere Fallzahlen. Dies mag eine Ursache für die breite Variation der Risikoschätzer sein (vgl. Tab. 16). Eine weitere Ursache der Varianz der Risikoschätzer könnten unterschiedliche Expositionen gegenüber Leberkrebsinduzierenden Stoffen sein, die Beschäftigte der einzelnen Berufsgruppen in den verschiedenen Ländern erfahren.

Diese zwei möglichen Ursachen der unterschiedlich großen Odds Ratios haben uns veranlaßt, viele der wichtigen Auswertungen betreffs des HCC-Risiko noch einmal für Deutschland getrennt durchzuführen. Auf der einen Seite war hier die größte Fall-Kontroll-Gruppe vertreten, auf der anderen Seite hatten hier die Untersucher die klarsten Vorstellungen betreffs der berufsbedingten Expositionen.

Dabei konnte für die meisten Berufsgruppen bei der Berechnung der Risikoschätzer der deutschen Fälle und Kontrollen ein höheres Leberkrebs-Risiko gefunden werden (vgl. Tab. 16, 17).

Wir konnten zeigen, daß die Schätzung des berufsassozierten Leberkrebsrisikos bis zu einem gewissen Grade auch von der Ausprägung anderer potentieller Leberkrebsrisiken abhängt (vgl. Tab. 8, 9). Die neugebildete Summenvariable „andere Leberkrebsrisiken“, die aus Alkohol, Rauchen und OCs bestand, führte in den meisten Berufsgruppen zu tendenziell ansteigenden Risikoschätzern, wenn kein zusätzlicher Risikofaktor vorhanden war oder ein, zwei bzw. alle drei Merkmale positiv waren (vgl. Tab. 9). Bei der kleinen Zahl in den einzelnen Strata wurde der Trend allerdings statistisch nicht signifikant, obwohl wir schon die am stärksten besetzten Berufsgruppen für diese Auswertung herangezogen hatten. Deshalb benutzen wir dieses neue Merkmal als Adjustierungsvariable, wenn es die Zahl von Fällen und Kontrollen zuließ.

Landwirtschaft

Für die Gruppe aller in der Landwirtschaft beschäftigten Frauen fanden wir ein leicht erhöhtes, nicht signifikantes adjustiertes OR für das HCC, wenn man alle Kontrollen als Vergleichsgruppe nutzte (vgl. Tab. 10). Beim anschließenden Vergleich mit den Bevölkerungskontrollen erhöhte sich das Risiko zwar geringfügig, blieb aber weiterhin nicht

signifikant (vgl. Tab. 11).

Ein zweifach signifikant erhöhtes Risiko ergab sich bei Anwendung des „stepwise regression“ Modells (vgl. Tab. 10). Dieses Ergebnis kann aber aufgrund der geringen Anzahl von Fällen im Vergleich zu der hohen Anzahl von in das Modell eingeflossenen Co-Variablen als möglicherweise instabil angesehen werden.

Nach Aufteilung der Berufsgruppe „Landwirtschaft“ in kleinere Untergruppen fanden wir für die Gruppe der Bauern ein signifikant dreifach erhöhtes, adjustiertes OR bei Verwendung aller Kontrollen als Vergleichsgruppe (vgl. Tab. 14), und sogar ein siebenfach erhöhtes, adjustiertes OR, wenn nur die Bevölkerungskontrollen benutzt (vgl. Tab. 15). Auch für die Winzer fanden wir einen erhöhten Risikoschätzer, jedoch nicht signifikant. Bei der Benutzung des „stepwise regression“ Modells zeigte sich sowohl für die Landarbeiter als auch Bauern ein erhöhtes Risiko, allerdings nur für die Landarbeiter statistisch signifikant (vgl. Tab. 14).

Bei der Risikoberechnung für die in Deutschland befragten Personen ergaben sich adjustierte, signifikant erhöhte Risikoschätzer für die Gruppe der in der Landwirtschaft beschäftigten Personen und für die Berufsuntergruppen der Bauern und der Landarbeiter (vgl. Tab.17).

Für die Probanden, die im Fragebogen angegeben hatten, daß sie mit Pestiziden/ Herbiziden beruflich in Kontakt waren, sei es nun in der Landwirtschaft oder in der Produktion, war ein nichtsignifikant erhöhter Risikoschätzer zu beobachten (vgl. Tab. 19, 20). Bei der mit Hilfe der Job-Exposure-Matrix und den von den Probanden angegebenen Berufen berechneten wahrscheinlichen Exposition gegenüber Herbiziden/ Pestiziden fanden wir ebenfalls ein nichtsignifikant leicht erhöhten Risikoschätzer (vgl. Tab. 23, 24), wenn man alle Fälle und Kontrollen (bzw. nur die Bevölkerungskontrollen) in die Berechnung einfließen ließ, jedoch ein signifikant 2.4fach erhöhtes Risiko, wenn man nur die in Deutschland rekrutierten Frauen für die Berechnung nutzte (vgl. Tab. 25).

Stemhagen (1983) untersuchte in ihrer Fall-Kontroll-Studie das Risiko bestimmter Berufsgruppen (mit besonderem Augenmerk auf Landwirtschaftliche Berufe), ein primäres Leberkarzinom zu entwickeln. Sie konnte in New Jersey 265 Fälle mit primären Leberkarzinomen (81,5 % HCC) und 530 Kontrollen in ihre Studie aufnehmen. Ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC wurde für die Berufsgruppe „Landwirtschaft“ insgesamt und für landwirtschaftliche Produktions- und Servicearbeiter (außer

Gartenbau) gefunden. Erhöht, aber nicht signifikant, war das Risiko für Bauern, Landarbeiter und Winzer. Diese erhöhten Risiken fanden sich aber nur bei Männern, für Frauen konnte Stenhammar kein erhöhtes Risiko in Landwirtschaftlichen Berufen feststellen.

Auch Kauppinen (1992) führte eine Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung berufsbedingter Risikofaktoren für das HCC durch. In seiner Studie wurden 344 Fälle 861 Kontrollen gegenübergestellt, die aus 476 Patienten mit Magenkrebs und 385 Patienten mit Herzinfarkt bestanden. Es handelte sich bei seiner Studie offensichtlich um eine Fortsetzung der Fall-Kontroll-Studie von Hernberg (1988, Kauppinen war Mitautor) zu Leberkrebsrisiken bei Lösungsmittelexposition (s.S. 74). Ein signifikant erhöhtes Risiko fand er nur für „andere landwirtschaftliche Berufe“. Für die Frauen dieser Berufsgruppe war das Risiko zwar erhöht, aber nicht signifikant. Bei den Frauen handelte es sich ausschließlich um Melkerinnen.

Suarez (1989) fand in ihrer Fall-Kontroll-Studie kein signifikant erhöhtes Risiko für in der Landwirtschaft Beschäftigte. Sie konnte 1742 an Primärem Leberkarzinom gestorbene Männer und die gleiche Anzahl an Kontrollen in ihre Studie aufnehmen.

Blair (1993) führte 1993 eine Mortalitätsstudie in 23 Staaten der Vereinigten Staaten durch, um Zusammenhänge zwischen der Beschäftigung in Landwirtschaftlichen Berufen und dem Erkrankungsrisiko für bösartige Neubildungen zu untersuchen. Dazu verwendete er die Totenscheine aller in der Landwirtschaft Beschäftigten von 1984-88: 199.648 Tote unter den weißen Männern, 2.400 unter den weißen Frauen, 11.446 unter den nichtweißen Männern und 2.066 unter den nichtweißen Frauen. Für diese vier Gruppen fand Blair kein erhöhtes Leberkrebsrisiko, sondern im Gegenteil ein OR kleiner als 1,0.

Chow (1993) untersuchte die beruflichen Expositionen von 3.400 Fällen mit Primärem Leberkarzinom aus dem Shanghai Krebs-Register. Er fand für die weiblichen Beschäftigten in der Pestizid-Produktion ein signifikant 19fach erhöhtes Risiko. Als Limitation der Studie sind aber die fehlenden Informationen über den Alkoholkonsum, die Hepatitis Prävalenz und Leberzirrhosen hervorzuheben.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Angaben zum Leberkrebsrisiko einer Beschäftigung in der Landwirtschaft oder speziell des Umgangs mit Pestiziden kein einheitliches Bild zeigen. Auch in unserer Studie gab es Hinweise für und gegen ein erhöhtes Risiko. Bei der Auswertung für Deutschland fand sich sowohl für Bauern als auch Landarbeiter ein signifikant erhöhtes Risiko. Dabei muß jedoch betont werden, daß die kleinen Fallzahlen es wahrscheinlich erscheinen lassen, daß man erhöhte oder erniedrigte

Risikoschätzer entweder durch Instabilität der Schätzer oder durch ungenügende Adjustierung (residual confounding) erklären könnte. Wir würden allerdings bei bestehendem Verdacht eines „echten“ Zusammenhanges, auch wenn dieser nur für Deutschland offensichtlich ist, keine kausalen Interpretationen vornehmen wollen. Wohl scheint dies allerdings ein Grund zu sein, das Vorhandensein spezifischer Noxen in der landwirtschaftlichen Praxis auch für Frauen in gezielt dafür entworfenen und vom Umfang her ausreichend angelegten Studien näher zu beleuchten. Hierfür kommen methodisch vor allem Fall-Kontroll-Studien infrage.

Textilindustrie und Reinigungsgewerbe

Das relative Leberkrebsrisiko für die nach eigenen Angaben in der Textilindustrie bzw. im Reinigungsgewerbe beschäftigten Frauen fanden wir nicht erhöht, d.h. sowohl bei Vergleich mit allen Kontrollen als auch mit den Bevölkerungskontrollen allein (vgl. Tab. 10, 11). Bei Verwendung des „stepwise regression“ Modells (vgl. Tab. 10) fanden wir jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko, wie auch bei Auswertung der deutschen Fälle und Kontrollen allein (vgl. Tab. 17).

Nach Aufsplittung der Berufsgruppe Textilindustrie in einzelne Untergruppen (vgl. Tab. 14, 15) konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Textilproduktionsarbeiterinnen gefunden werden, mit Ausnahme für Deutschland allein (vgl. Tab. 17), wo die Gesamtgruppe der „Textil-Industrie“ ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte. Bei Verwendung des „stepwise regression“ Modells (vgl. Tab.14) ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Beschäftigte in der Textilfaserproduktion, und nicht signifikant erhöhte Risiken für Beschäftigte in der Textilproduktion und im Textilverkauf, wobei auch hier die Imbalanz zwischen der Zahl der Co-Variablen und der wenigen Fälle als methodisches Problem zu berücksichtigen ist.

Für die Arbeiterinnen des Textilbereichs Leder konnte kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Das gleiche gilt für Frauen, die in der Textilreinigung beschäftigt waren. Ihr Risiko war sogar leicht erniedrigt (nicht signifikant).

Chow (1993) konnte in seiner Krebsregisterstudie erhöhte Risikoschätzer für männliche Textilproduktarbeiter und Textilbleicher bzw. -färber finden. Bei den Frauen in dieser Berufsgruppe fand er jedoch wie wir kein erhöhtes HCC-Risiko.

Die einzige Berufsgruppe, für die Stenham (1983) ein erhöhtes Risiko von weiblichen

Beschäftigten finden konnte, war die Textilproduktion: ein nicht signifikantes, zweifach erhöhtes Risiko. Das können wir für die Textilproduktion nicht bestätigen, fanden aber für die Textilfaserproduktion ein nichtsignifikant, fast 2-fach erhöhtes Risiko in Deutschland (vgl. Tab. 17)

Suarez (1989) berichtete aus ihrer Studie über ein signifikant dreifach erhöhtes Risiko für Textilarbeiter insgesamt, ohne über Männer und Frauen getrennt zu berichten. Für Angestellte im Textilreinigungsgewerbe/ Trockenreinigung fand sie jedoch ein nicht signifikant erniedrigtes Risiko.

Reviere (1995) führte eine repräsentative Mortalitäts-Followback-Studie einer Stichprobe von 1986 in den USA verstorbenen Personen durch, die mindestens 25 Jahre alt waren. Für Angestellte in Trockenreinigungen fand sie ein 4.75fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (PMR).

Lynge (1995) fand bei einer Kohorte von 10.600 in Reinigungsfirmen und Trockenreinigungen beschäftigten Personen (Teilnehmer eines 1970 durchgeführten Zensus), die über 17 Jahre nachverfolgt wurden, 17 Fälle von Primärem Leberkarzinom. All diese Fälle arbeiteten in Reinigungsfirmen, keine in Trockenreinigungen. Jedem Fall wurden 5 Kontrollen aus der Normalbevölkerung zugeordnet. Für Beschäftigte in Reinigungs- und Trockenreinigungsfirmen ergab sich ein signifikant 2.7fach erhöhtes Risiko (SIR), wenn man die Reinigungsbetriebe alleine betrachtet hätte, wäre es noch höher gewesen.

Zusammenfassend soll betont werden, daß früher Trockenreinigung und Leberkrebsrisiko ein akzeptierter Zusammenhang war, der zu drastischen Änderungen für den Gesundheitsschutz führte, d.h. zu einer Herausnahme von Expositionsfaktoren aus dem Reinigungsprozeß. Heute läßt sich ein Zusammenhang mit Leberkrebs nicht mehr nachweisen, im Gegenteil wurden eher für Beschäftigte in Reinigungsfirmen ohne Trockenreinigung erhöhte Risiken berichtet. Wir konnten bei Frauen kein widerspruchsfrei erhöhtes Risiko dokumentieren, weder bei weiblichen Beschäftigten des Reinigungsgewerbes insgesamt, obwohl wir 39 Fälle hatten, noch speziell im Bereich der Trockenreinigung, wo wir aber bei nur 3 exponierten Fällen offensichtliche methodische Probleme hatten. Wir würden aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse und Literaturkenntnis nicht davon ausgehen, daß es einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Beschäftigung im Reinigungsgewerbe und Leberkrebs bei Frauen gibt. Nicht so klar scheinen die Ergebnisse für Beschäftigte der Textilindustrie zu sein. Hier sind speziell angelegte Untersuchungen (Fall-Kontroll- oder Follow-back Studien) in Bereichen empfohlen, wo potentiell lebertoxisch

wirksame Noxen angewendet wurden bzw. noch werden. Inwieweit das in Deutschland bei dem ausgebauten Arbeitsschutzsystem noch möglich ist, erscheint fragwürdig.

Gastronomiegewerbe

Für die Berufsgruppe Restaurantgewerbe insgesamt fanden wir in unserer Studie ein adjustiertes Odds Ratio, das nicht signifikant erniedrigt war, wenn man nur die Bevölkerungskontrollen als Vergleichsgruppe wählte (vgl. Tab. 11), und signifikant erniedrigt war, wenn man alle Kontrollen als Vergleich nutzte (vgl. Tab. 10). Auch für Deutschland allein fanden sich keine signifikant erhöhten Risiken für Beschäftigte dieses Gewerbes (vgl. Tab. 17).

Das Risiko der Untergruppe der Kellnerinnen war für beide Vergleichsgruppen signifikant erniedrigt (vgl. Tab. 14, 15). Für die Barfrauen fand sich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko, das Odds Ratio lag um 2,0 wenn nur die Bevölkerungskontrollen als Vergleichsgruppe genutzt wurden. Bei Betrachtung der deutschen Fälle und Kontrollen fiel ein nichtsignifikant, rund 3-fach erhöhtes Risiko für Barfrauen auf, das aber auch ein „Instabilitäts-Produkt“ der extrem kleinen Zahlen sein kann (vgl. Tab. 17).

Suarez (1989) konnte in ihrer Fall-Kontroll-Studie im Gegensatz zu unserer Studie bei Frauen einen erhöhten Risikoschätzer für männliche Beschäftigte in Gastronomiebetrieben allgemein zeigen. Dieser jedoch war auch nicht statistisch signifikant. Für männliche Köche fand sie sogar ein signifikant 2,2fach erhöhtes Risiko, an einem Leberzellkarzinom zu erkranken.

Stemhagen (1983) fand ebenfalls ein erhöhtes Risiko für männliche Beschäftigte in Restaurantbetrieben, in diesem Fall sogar signifikant. Für männliche Barkeeper war das Risiko ebenfalls erhöht, aber nicht signifikant.

Kauppinen (1992) konnte für weibliche Köche nach Adjustierung für Alkohol ein fast 3fach erhöhtes Risiko finden, welches aber nicht signifikant war.

Zusammenfassend würden wir aus Sicht unserer Studie die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Leberkrebsrisikos von weiblichen Mitarbeitern des Gastronomiegewerbes als eher gering einstufen. Dies, obgleich wir bei einigen Subgruppen-Analysen eigentlich zu wenig Fälle hatten. Wenn man mit der Literatur vergleicht, in der fast nur Männer bewertet wurden, läßt sich bei Barpersonal und Köchen möglicherweise doch ein leicht erhöhtes Risiko unterstellen, das wir möglicherweise aufgrund des zu geringen Stichprobenumfanges unserer Untersuchung nicht nachweisen konnten, falls es wirklich existiert.

Chemische Industrie

Unter den von den Probanden selbst ausgewählten 16 Berufsgruppen fanden wir für die Berufsgruppe der Chemiarbeiter kein signifikant erhöhtes Risiko, und das unabhängig davon, welche Kontrollgruppe wir wählten (vgl. Tab. 10, 11). Dies ist auch zutreffend, wenn man nur die Fälle und Kontrollen aus Deutschland in die Auswertung einbezieht (vgl. Tab. 17).

Das gleiche galt, wenn wir selbst mit Hilfe der von den Probanden angegebenen Tätigkeit und Berufsbranche entschieden haben, ob sie in der Chemieindustrie gearbeitet haben (vgl. Tab. 14, 15).

Der grenzsignifikant erhöhte Risikoschätzer bei Anwendung des „stepwise regression“ Modells kann an dieser Bewertung nichts ändern, da man bei der kleinen Fallzahl (n=14) und der großen Zahl von Co-Variablen diesen Schätzer als instabil betrachten darf.

Das Phänomen der unterschiedlichen Fallzahl bei selbstangegebener Tätigkeit als Chemiarbeiter (n=8) und unserer Zuordnung zur „Tätigkeit in der Chemieindustrie“ (n=14) hängt mit der unterschiedlichen Sichtweise von Probandin und Untersucher zusammen. Da beide Versionen zu keiner anderen Aussage führen, ist eine weitere Diskussion nicht erforderlich.

Chow (1993) fand in seiner Studie für männliche Beschäftigte in verschiedenen Tätigkeitsfeldern der chemischen Industrie signifikant erhöhte Risikoschätzer. Für weibliche Chemiarbeiter war das Risiko ebenfalls erhöht, aber nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend soll herausgehoben werden, daß ein erhöhtes Leberkrebsrisiko von weiblichen Beschäftigten der Chemieindustrie eher unwahrscheinlich ist. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die heute üblichen, strengen Arbeitsschutzuntersuchungen und Selektionsmechanismen für eine solche Tätigkeit (healthy worker effect) zu diesem Ergebnis mit geführt haben dürften.

Farben und Lösungsmittel

Für die Exposition zu Farben und Farbstoffen ergab unsere Untersuchung ebenfalls kein erhöhtes Risiko, wenn man die vom Probanden angegebene Exposition zur Berechnung nutzte (vgl. Tab. 19, 20), auch nicht für Deutschland allein (vgl. Tab.17).

Auch nach Berechnung einer potentiellen Exposition gegenüber Farben und Farbstoffen mit Hilfe der Job Exposure Matrix fanden wir kein signifikant erhöhtes Risiko, unabhängig von der gewählten Vergleichsgruppe (vgl. Tab. 23, 24). Für die Frauen, die die Frage, ob sie jemals in der Farbindustrie gearbeitet haben, mit Ja beantwortet haben, waren die Risikoschätzer für die Ausbildung eines HCC sogar unter 1,0, aber nicht signifikant erniedrigt (bei 2 HCC-Fällen als Grundlage der Risikobeurteilung (vgl. Tab. 10, 11). Wir können damit keine Risikoerhöhung für Leberkrebs beim Umgang mit Farben dokumentieren.

Kauppinen (Kauppinen 1992) hatte in seiner Studie keinen Fall mit einer starken Exposition zu Farbstoffen, für Frauen mit geringerer Exposition zu Farben konnte er jedoch ein signifikant 2.7fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Leberkarzinoms finden.

Hernberg (1988) führte eine Fall-Kontroll-Studie durch, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Exposition zu Lösungsmitteln und der Ausbildung bösartiger Neubildungen der Leber zu beschreiben. Er konnte 344 Fälle (178 Männer, 166 Frauen) in seine Studie aufnehmen, und verglich diese mit einer sehr speziellen Kontrollgruppe bestehend aus 385 Kontrollen mit Herzinfarkten sowie 476 Magenkarzinomen. Von den weiblichen Fällen hatten 42,2% ein HCC, 25.3% ein Cholangiokarzinom, 6,6% ein anaplastisches Karzinom und 0.6% ein Angiosarkom, bei 8.4% war die Klassifikation unsicher und bei 16.9% war keine Histologie vorhanden. Für die Frauen fand er ein signifikant 3.2fach erhöhtes Risiko, wenn er die Magenkrebskontrollen als Vergleichsgruppe nutzte, ein signifikant 3.7faches Risiko bei Nutzung der Herzinfarktkontrollen und ein 3.4fach erhöhtes Risiko bei Vergleich mit den gepoolten Kontrollen. Wir hingegen fanden für die selbst angegebene Exposition zu Lösungsmitteln kein signifikant erhöhtes, sondern eher ein erniedrigtes Risiko, wenn auch nicht signifikant. Da aber bei Hernbergs Studie alle Arten von primären Leberkarzinomen in die Analyse eingeflossen sind, ist ein direkter Vergleich mit unserer Arbeit, die nur primäre Leberzellkarzinome umfaßt, nur schwer möglich.

Zusammenfassend möchten wir einen für „public health“-relevantes HCC-Risiko des Umgangs mit Farben/ Lösungsmitteln nach den Ergebnissen unserer Untersuchung bei Frauen eher ausschließen. Das stimmt jedoch nicht mit einigen Literaturmitteilungen überein, wo auch erhöhte Risiken berichtet wurden.

Andere Berufsgruppen bzw. berufliche Expositionen

Wegen der mutmaßlich höheren Ansteckungsgefahr mit Hepatitis B/ C haben wir auch speziell die Berufsgruppen untersucht, die mehr oder weniger häufig mit menschlichem Blut oder Blutprodukten zu tun haben könnten. Dabei handelte es sich vor allem um medizinische Berufe inkl. Laborantinnen. In unserer Studie gab es weder Ärzte noch Zahnärzte mit Leberkarzinom, wohl aber einige Schwestern bzw. anderes medizinisches Personal. Für die Röntgenassistenten fanden wir kein signifikant erhöhtes HCC-Risiko. Bei den anderen medizinischen Berufen waren die Risikoschätzer sogar kleiner 1,0, bei den „anderen medizinischen Berufen“ mit allen Kontrollen als Vergleichsgruppe sogar signifikant erniedrigt. Dabei muß man die kleine Fallzahl berücksichtigen, was eher gegen eine Interpretation als „erniedrigtes Risiko“ spricht und mehr für eine Ursache im methodischen Bereich (random results oder residual confounding).

Stemhagen (1983) fand für männliche Beschäftigte in Gesundheitsberufen (außer Pfleger) ein nicht signifikant 3fach erhöhtes Risiko. Für weibliche Beschäftigte im Gesundheitswesen fand auch sie keinen erhöhten Risikoschätzer.

Für Frauen, die in ihrem Beruf schwachen bis mittelstarken elektromagnetischen Feldern ausgesetzt waren, fand Kauppinen (1992) ein 2.9fach erhöhtes Risiko für HCC, welches aber nicht signifikant war. Wir konnten in unserer Studie ebenfalls ein nicht signifikantes 1.9fach erhöhtes Risiko aufzeigen, und wenn man nur die deutschen Fälle und Kontrollen betrachtete, sogar ein signifikant 2.1fach erhöhtes Risiko. Dieser Zusammenhang läßt sich aus unsere Sicht biologisch kaum plausibilisieren und ist am ehesten durch Confounding bedingt, was aufgrund der kleinen Fallzahl aber nicht kontrollierbar ist.

Kauppinen (1992) fand in seiner Studie ein 1.6fach erhöhtes, nicht signifikantes Risiko für Frauen, welche Chrom und Chromprodukten ausgesetzt waren. In unserer Studie zeigten die Chromexponierten ein Risiko, das nicht signifikant über 2fach erhöht war. Auch für diese Assoziation haben wir keine Erklärung außer den oben genannten methodischen Bedenken.

Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen dieser Untersuchung

- Frage: Gibt es auch für Frauen ein erhöhtes Risiko für das HCC bei Beschäftigung in der Landwirtschaft bzw. Pestizidexponierten?
- Antwort: Die Angaben zum Leberkrebsrisiko bei Beschäftigung in der Landwirtschaft sind widersprüchlich, was auch für unsere Studie zutrifft. Einen klaren Zusammenhang können wir aus Sicht unserer Studie für Frauen nicht postulieren, höchstens für Deutschland allein. Allerdings ist auch hier vor der Ableitung kausaler Beziehungen zu warnen, bevor nicht speziell dafür angelegte Studien diesen Verdacht bestätigen können. Weitergehende, zielgerichtete Untersuchungen erscheinen auch im Zusammenhang mit der Anwendung chemischer Substanzen in der Landwirtschaft empfehlenswert.
- Frage: Ist bei weiblichen Beschäftigten in der Textilindustrie und Textilreinigung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC nachweisbar?
- Antwort: Ein klarer Zusammenhang zwischen einer Beschäftigung in der Textilindustrie oder im Reinigungsgewerbe läßt sich unseres Ermessens nicht zeigen. Für einige Expositionsgruppen wären allerdings in Deutschland Überlegungen für eine zielgerichtete Untersuchung anzuregen.
- Frage: Bürgt die Beschäftigung in gastronomischen Berufen ein erhöhtes HCC-Risiko für weibliche Beschäftigte?
- Antwort: Weibliche Beschäftigte in gastronomischen Berufen haben nach unserer Untersuchung kein klar erhöhtes Leberkrebsrisiko, zumindest gab es aus unserer kleinen Studie keine wesentlichen Verdachtsmomente, die eine Weiterverfolgung empfehlenswert erscheinen ließen.
- Frage: Gibt es ein erhöhtes HCC-Risiko für Frauen bei Beschäftigung in der chemischen Industrie?
- Antwort: Ein erhöhtes Leberkrebsrisiko ist bei weiblichen Beschäftigten der chemischen Industrie eher unwahrscheinlich, obwohl es sich aufgrund unserer kleinen Fall-

zahlen nicht ausschließen läßt. Es erscheint jedoch empfehlenswert, die Situation in der Plastikproduktion bzw. –verarbeitung einer gezielteren näheren Bearbeitung zu unterziehen.

- Frage: Hat die berufliche Exposition gegenüber Farben und Lösungsmitteln bei Frauen eine Erhöhung des HCC-Risikos zur Folge?
- Antwort: Umgang mit Farben bzw. Lösungsmitteln zeigt in unserer Untersuchung keinen Zusammenhang mit einem erhöhten Leberkrebsrisiko bei Frauen.

Zusammenfassung

Jährlich erkrankten weltweit etwa 250.000 Personen (170.000 Männer, 80.000 Frauen) an bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-9: 155). Damit rangiert der Leberkrebs mit einem Anteil von 4% an allen bösartigen Neubildungen auf Platz 8 der Häufigkeit.

Viele Risikofaktoren für das primären Leberzellkarzinom wurden in der Fachliteratur beschrieben: Neben Hepatitis B und C sowie Leberzirrhose, die als wichtigste Risikofaktoren gelten können, wurden auch die Exposition zu Aflatoxin-kontaminierten Nahrungsmitteln, Medikamente wie z.B. Immundepressiva, anabolisch wirkende Steroide und das früher verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast beschrieben. Auch mögliche Zusammenhänge zwischen der Ausübung bestimmter Berufe bzw. der beruflichen Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien und der Entwicklung eines Hepatozellulärem Karzinoms (HCC) wurden in der Literatur mit zum Teil recht widersprüchlichen Ergebnissen diskutiert.

Das Ziel dieser Arbeit war es hauptsächlich, mögliche Zusammenhänge zwischen der Ausübung bestimmter beruflicher Tätigkeiten bzw. der Exposition mit bestimmten Noxen und der Erkrankung an einem primären Leberzellkarzinom bei Frauen zu untersuchen.

Eine krankenhausbasierte Fall-Kontrollstudie wurde im Zeitraum von Juli 1994 bis Juni 1996 in 6 Europäischen Ländern durchgeführt: Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Italien und Griechenland. Die Fallerfassung in den beteiligten Studienzentren erfolgte sowohl für 4 Jahre retrospektiv als auch 2 Jahre prospektiv.

Als Fälle wurden Frauen im Alter unter 65 Jahre mit definitiver oder wahrscheinlicher Leberzell-Karzinom-Diagnose (HCC) erfaßt. Eine wahrscheinliche Diagnose basierte auf einem positiven Befund eines bildgebenden Verfahrens (Sonographie, MRT, CT) oder einem klar erhöhten AFP-Blutspiegels (500+units), die definitive Diagnose auf einer histologischen Bestätigung des Tumortyps.

Jedem Fall wurden Kontrollen derselben 5-Jahres-Gruppe zugeordnet: Angestrebt waren 2 allgemeine Krankenhaus-Kontrollen, 1 Krankenhaus-Kontrolle mit einer anderen Tumordiagnose und mindestens 1 Bevölkerungskontrolle.

Die Datenerfassung erfolgte mittels standardisierter Interviews durch trainierte Intervie-

wer/innen. Die Patientinnen wurden gebeten, alle Berufe bzw. Berufsbranchen, in denen sie mindestens 1 Jahr gearbeitet hatten, anzugeben. Diese Angaben wurden später codiert. Diese codierten Angaben ermöglichten unter anderem die Zuteilung zu bestimmten Berufsgruppen bzw. Berufsuntergruppen und damit die Vergleichsmöglichkeit mit Angaben aus der Literatur. Zusätzlich wurden den Teilnehmerinnen der Fall-Kontrollstudie 16 Berufe bzw. Berufsgruppen (die in der Literatur mit Lebererkrankungen in Verbindung gebracht wurden) vorgegeben, und gefragt, ob und wenn ja, wann und wie lange sie in einem oder mehreren dieser Berufe gearbeitet haben. Über die Exposition mit 10 ausgewählten und näher beschriebenen Arbeitsstoffen wurde die Teilnehmerinnen ebenfalls befragt. Auch hier wurde wieder der Zeitraum und zusätzlich die Häufigkeit der Exposition erfragt. Anhand der von der Teilnehmerin angegebenen Tätigkeiten wurde mit Hilfe der Job-Exposure-Matrix eine Liste von Noxen berechnet, denen sie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in diesen Tätigkeiten ausgesetzt waren.

Neben der genauen Erfassung der Pillen-Anamnese wurde versucht, auch andere potentielle und zuvor in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC erfaßt: Hepatitis B und C Serologie (bei Bevölkerungskontrollen war die Blutentnahme nicht möglich), vorhergehende Bluttransfusionen, Alkoholanamnese, potentiell lebertoxische Medikamente und bösartige Neubildungen in der Familienanamnese.

Von den 368 in die Untersuchung prinzipiell einschließbaren HCC – Fällen konnten aufgrund vollständiger Angaben 317 HCC-Fälle in die Studie aufgenommen (86.1%) werden. 179 Fälle kamen aus Deutschland, je 40 aus Großbritannien und Spanien, 29 aus Frankreich, 15 aus Italien und 14 aus Griechenland. Bei 136 der 317 Fälle war es aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes oder des bereits eingetretenen Todes nicht möglich, ein persönliches Interview zu führen. Bei diesen Personen wurden nahe Verwandte oder Bekannte befragt. Desweiteren wurden bei der Datenerfassung sowohl Fälle erfaßt, bei denen bis zu 4 Jahre vor Studienbeginn ein primäres Leberzellkarzinom (HCC) diagnostiziert wurde, als auch Fälle, bei denen während der 2jährigen Feldarbeit die HCC - Diagnose gestellt wurde. Diese Subgruppen wurden zwecks Erreichung größerer Fallzahlen für die nachfolgenden Analysen zusammengefaßt, da bei der Prüfung der Homogenität der Risikoschätzung für die einzelnen Subgruppen anhand von Beispiel-Berufsgruppen gezeigt werden konnte, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikoschätzern der einzelnen Subgruppen zu finden waren.

Insgesamt wurden 1060 Krankenhaus- und 719 Bevölkerungskontrollen in die Studie aufgenommen.

Dabei lag die Response Rate für die hospitalisierten Patienten (Fälle und Kontrollen) abhängig vom Studienzentrum zwischen 68 und 100%, bei den Bevölkerungskontrollen zwischen 60 und 80%.

Für eine große Zahl von Analysen in dieser Arbeit haben wir nur die Populationskontrollen benutzt. Die Begründung dafür ist, daß die berufliche Anamnese unter den Bevölkerungskontrollen am ehesten zu generalisierbaren Aussagen führen dürfte, da keine gesundheitsabhängige Selektion erfolgte, die durchaus eine Beeinflussung der beruflichen Einsatzmöglichkeiten nach sich ziehen könnte und damit zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bei Frauen bestätigen zum Teil die aus der Literatur bekannten beruflichen Risiken für ein HCC.

Für die Gruppe aller in der Landwirtschaft beschäftigten Frauen fanden wir ein leicht (nicht signifikant) erhöhtes OR für das HCC, wenn man alle Kontrollen als Vergleichsgruppe nutzt. Nach Aufteilung der Berufsgruppe „Landwirtschaft“ in kleinere Untergruppen fanden wir für die Gruppe der Bauern ein signifikant dreifach erhöhtes OR bei Verwendung aller Kontrollen als Vergleichsgruppe, und sogar ein siebenfach erhöhtes OR, wenn man nur die Bevölkerungskontrollen als Vergleichsgruppe benutzt. Bei der Risikoberechnung für die große Gruppe der in Deutschland befragten Personen ergaben sich adjustierte, signifikant erhöhte Risikoschätzer für die Gruppe der in der Landwirtschaft beschäftigten Personen insgesamt wie auch für die Berufsuntergruppen der selbstständigen Bauern und der Landarbeiter. Für die Frauen, die selbst angegeben hatten, beruflich mit Pestiziden/ Herbiziden in Kontakt gewesen zu sein, fand sich ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko. Dieses wurde sogar statistisch signifikant, wenn man nur die deutschen Fälle und Kontrollen betrachtet.

Es soll jedoch betont werden, daß man bei den kleinen Fallzahlen nicht ausschließen kann, daß die Risikoschätzer entweder durch Instabilität oder durch ungenügende Adjustierung (residual confounding) erklärbar sein könnten. Man würde allerdings bei bestehendem Verdacht eines „echten“ Zusammenhanges, auch wenn dieser nur für Deutsch-

land statistisch belegbar ist, keine kausalen Interpretationen vornehmen wollen. Wohl scheint dies allerdings ein Grund zu sein, das Vorhandensein spezifischer Noxen in der landwirtschaftlichen Praxis auch für Frauen in gezielt dafür entworfenen und vom Umfang her ausreichend angelegten Studien näher zu beleuchten. Hierfür kommen methodisch praktisch nur Fall-Kontrollstudien infrage.

Das relative Leberkrebsrisiko für die nach eigenen Angaben in der Textilindustrie bzw. im Reinigungsgewerbe beschäftigten Frauen fanden wir nicht erhöht, d.h. sowohl bei Vergleich mit allen Kontrollen als auch mit Bevölkerungskontrollen allein. Nach Aufsplittung der Berufsgruppe Textilindustrie in einzelne Untergruppen konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Textilproduktionsarbeiterinnen gefunden werden, mit Ausnahme der alleinigen Betrachtung von deutschen Fällen und Kontrollen, wo für die Gesamtgruppe „Textil-Industrie“ ein signifikant erhöhtes Risiko gefunden wurde.

Wir würden aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse und Literaturkenntnis nicht davon ausgehen, daß es heute noch einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Beschäftigung im Reinigungsgewerbe und Leberkrebs bei Frauen gibt. Nicht so klar scheinen die Ergebnisse für Beschäftigte der Textilindustrie zu sein. Hier sind speziell angelegte Untersuchungen (Fall-Kontroll- oder Follow-back Studien) in Bereichen empfohlen, wo potentiell lebertoxisch wirksame Noxen angewendet wurden bzw. noch werden. Wieweit das in Deutschland bei dem ausgebauten Arbeitsschutzsystem noch möglich ist, erscheint fragwürdig.

Für die Berufsgruppe Restaurantgewerbe insgesamt fanden wir in unserer Studie ein nicht signifikant erniedrigtes Odds Ratio beim Vergleich mit Bevölkerungskontrollen (vgl. Tab. 11), das jedoch signifikant wurde, wenn man alle Kontrollen als Vergleich nutzte. Das Risiko der Untergruppe der Kellnerinnen war für beide Vergleichsgruppen signifikant erniedrigt. Das ist erstaunlich, wenn man von einer hypothetisch erhöhten Alkoholexposition in diesen Berufsgruppen ausgeht. Bei Betrachtung der deutschen Fälle und Kontrollen allein fiel ein rund 3-fach erhöhtes, allerdings nichtsignifikantes Risiko bei Barfrauen auf, was aber auch ein „Instabilitäts-Produkt“ bei extrem kleinen Zahlen sein könnte. Wir würden aus Sicht unserer Studie die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Leberkrebsrisikos von weiblichen Mitarbeitern des Gastronomiegewerbes als eher gering einstufen, obgleich wir bei einigen Subgruppenanalysen eigentlich zu wenig Fälle hatten. Wenn man mit der Literatur vergleicht, in der fast nur Männer bewertet wurden, läßt sich bei Barpersonal und Köchen möglicherweise doch ein leicht erhöhtes Risiko unterstellen,

das wir möglicherweise aufgrund des zu geringen Stichprobenumfanges unserer Untersuchung nicht nachweisen konnten, falls es wirklich existiert.

Für Beschäftigte in der chemischen Industrie konnten wir in keiner Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko finden. Damit ist ein erhöhtes Leberkrebsrisiko von weiblichen Beschäftigten der Chemieindustrie aus Sicht unserer Untersuchung eher unwahrscheinlich. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die heute üblichen strengen Arbeitsschutzuntersuchungen und Selektionsmechanismen für eine solche Tätigkeit (healthy worker effect) mit zu diesem Ergebnis geführt haben dürften.

Für die Exposition zu Farben und Farbstoffen ergab unsere Untersuchung ebenfalls kein erhöhtes Risiko, wenn man die vom Probanden angegebene Exposition zur Berechnung, auch nicht für Deutschland allein. Auch nach Berechnung einer potentiellen Exposition gegenüber Farben und Farbstoffen mit Hilfe der Job Exposure Matrix fanden wir kein signifikant erhöhtes Risiko, unabhängig von der gewählten Vergleichsgruppe. Das heißt, wir können ein „public health“-relevantes HCC-Risiko bei Umgang mit Farben/ Lösungsmitteln eher ausschließen. Das stimmt jedoch nicht mit einigen Literaturmitteilungen überein, die auch über erhöhte Risiken berichteten.

Erhöhte Risiken fanden wir des weiteren für Frauen, die beruflich elektromagnetischen Feldern ausgesetzt waren. Auch Frauen, die gegenüber Chrom und Chromprodukten exponiert waren, zeigten ein erhöhtes Leberkrebsrisiko. In beiden Fällen wurden die Ergebnisse signifikant, wenn man nur die deutschen Fälle und Kontrollen berücksichtigte.

Bei den deutschen Frauen zeigten sich zusätzlich noch signifikant erhöhte Risiken nach Exposition gegenüber Getreidestaub, Formaldehyd und Nitraten/ Nitriten/ Nitrosaminen.

Es bleibt jedoch offen, ob diese Ergebnisse, die nicht aus einer dafür eigens angelegten Studie stammen, für eine kausale Interpretation benutzt oder nicht vielmehr nur als Hypothesen für weitergehende Untersuchungen benutzt werden dürfen.

Literaturverzeichnis

- Anthony PP. Tumeurs hépatiques d'origine médicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:54-8.
- Austin H, Delzell E, Grufferman S, Levine R, Morrison AS, Stolley PD et al. Case-control study of hepatocellular carcinoma, occupation, and chemical exposures. *J Occup Med* 1987;29:665-9
- Blair A, Dosemeci M, Heineman EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *American Journal of Industrial Medicine* 1993;23:729-42
- Bruce RD. Risk assessment for Aflatoxin: II. Implications of human epidemiology data. *Risk Analysis* 1990;10:561-69.
- Chow WH, McLaughlin JK, Zheng W, Blot WJ, Gao YT. Occupational risks for primary liver cancer in Shanghai, China. *American Journal of Industrial Medicine* 1993;24:93-100.
- Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The Risk of Determining Risk with Multivariable Models. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118:201-210.
- Cordier S, Le Thi Bich Thuy, Verger P, Bard D, Le Cao Dai, Larouze B et al. Viral infections and chemical exposures as risk factors for hepatocellular carcinoma in Vietnam. *Int.J. Cancer* 1993;55:196-201.
- Fleisher JM. Occupational and non-occupational risk factors in relation to an excess of primary liver cancer observed among residents of Brooklyn, New York. *Cancer* 1990;65:180-85.
- Forman D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 292: 1357-1361.
- General Register Office. Classification of occupations. HMSO, London, 1966
- Heinemann LAJ, Thomas DB, Möhner M, for the MILTS Collaborative Study Team. Multicentric international liver tumour study. Protocol of the case-control study on liver cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1996;5:173-86.
- Heinemann LAJ, Will-Shahab L, van Kesteren P, Gooren LJG. Safety of cyproterone acetate: Report of active surveillance. *Pharmacoepidem Drug Safety* 1997
- Henderson BE, Preston-Martin S, Edmondson HA, Peters RL, Pike MC. Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer* 1983; 48: 437-440.

- Hernberg S, Kauppinen T, Riala R, Korkala ML, Asikainen U. Increased risk for primary liver cancer among women exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14:356-65.
- Hernberg S, Korkala ML, Asikainen U, Riala R. Primary liver cancer and exposure to solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:147-53.
- Hsing AW, Hoover RN, McLaughlin JK, Co-Chien HT, Wacholder S, Blot WJ, Fraumeni JF. Oral contraceptives and primary liver cancer among young women. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 43-48.
- International Agency for Research on Cancer. Some industrial chemicals. IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC, Lyon, 1994;60:1-560
- Kato I, Tominaga S, Ikari A. An epidemiological study on occupation and cancer risk. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20:121-7.
- Kauppinen T, Riala R, Seitsamo J, Hernberg S. Primary liver cancer and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:18-25.
- Kekulé AS. Hepatitis B Virus transactivator proteins: The „Trans“ hypothesis of liver carcinogenesis. In: Bréchet C. Primary liver cancer: etiological and progression factors. CRC Press. London Tokyo 1994; 191-205.
- Kew MC, Song E, Mohammed A, Hodgkinson J. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: A case/control study in South African black women. *Hepatology* 1990; 11: 298-302.
- La Vecchia C, Negri E, Parazzini F. Oral contraceptives and primary liver cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 460-461.
- Lynge E, Carstensen B, Andersen O. Primary liver cancer and renal carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:293-95
- Lynge E, Thygesen L. Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:108-12.
- Lynge E. Danish cancer registry as a resource for occupational Research. *JOM Volume* 1994; 36:1169-73.
- Manual of Operations. The Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). Internal Document. ZEG Berlin 1994.
- McLaughlin JK, Malke HS, Malke BK, Stone BJ, Ericsson JL, Blot WJ et al. Registry-

- based analysis of occupational risks for primary liver cancer in Sweden. *Cancer Res* 1987; 47(1): 287-91.
- Marelli A, Glua M, Mattioli F, Mereto E, Andrae U. Experimental evidence for a carcinogenic risk of cyproterone acetate to humans. *Congresso Nazionale di Farmacologia* in Turin, Sept 5-6, 1994 (poster).
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, editors. *Cancer incidence in five continents. Vol.V. International Agency for Research in Cancer. Lyon, 1987*
- Munoz N, Bosch X. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver. Springer Verlag. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris .1987; 3-22*
- Nalpas B, Pol S, Thépot V, Berthelot P, Bréchet C. Hepatocellular carcinoma in alcoholics. *Alcohol* 1995; 12:117-120.
- Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986; 292: 1355-1357.
- Neumann I, Thierau D, Andrae U, Greim H, Schwarz LR. Cyproterone acetate induces DNA damage in cultured rat hepatocytes and preferentially stimulates DNA synthesis in g-glutamyl-transpeptidase-positive cells. *Carcinogenesis* 1992; 13: 373-378.
- Okuda K, Ishak KG. *Neoplasms of the liver. Springer Verlag. Tokyo, Berlin, Heidelberg 1987.*
- Olsen J, Dragsted L, Autrup H. Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer* 1988;58:392-6
- Palmer JR, Rosenberg L, Kaufmann DW, Warshauer ME, Stolley P, Shapiro S. Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 878-882
- Pannett B, Coggon D, Acheson ED. A job-exposure matrix for use in population based studies in England and Wales. *British Journal of Industrial Medicine* 1985;42:777-83.
- Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *International Journal of Cancer* 1988; 41: 184-197.
- Prentice RL. Epidemiologic data on exogenous hormones and hepatocellular carcinoma and selected other cancers. *Prev Med* 1991; 20: 38-46.
- Raabe T, Feldmann K, Heinemann LAJ, Runnebaum B. Cyproterone acetate. Is it hepato-or genotoxic? *Drug Safety* 1996; 14(1): 25-38.

- Reviere R, Schneider S, Woolbright K. Associations between disease and occupation: Hypotheses generated from the national mortality followback Survey. *American Journal of Industrial Medicine* 1995;27:195-205.
- Standard industrial classification. Central Statistical Office. HMSO, London, 1968
- STATA. Statistical software package, version 4.0. Stata Press, Texas.
- Stemhagen A, Slade J, Altman R, Bill J. Occupational risk factors and liver cancer: a retrospective case-control study of primary liver cancer in New Jersey. *American Journal of Epidemiology* 1983;117:443-54.
- Stuver SO, Trichopoulos D. Liver Cancer. In: Trends in Cancer Incidence and Mortality. Cancer Surveys Volume 19/20. 1994; 99-124.
- Suarez L, Weiss NS, Martin J. Primary liver cancer death and occupation in Texas. *American Journal of Industrial Medicine* 1989;15:167-75.
- Tavani A, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, LaVecchia C. Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 67: 635-637.
- Teta MJ, Ott MG, Schnatter AR. An update of mortality due to brain neoplasms and other causes among employees of a petrochemical facility. *Journal of Occupational Medicine* 1991;33:45-51.
- The Collaborative MILTS Project Team. Oral Contraceptives and Liver Cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997;56:275-84.
- Thomas DB. Exogenous Steroid Hormones and Hepatocellular Carcinoma. In: Etiology, Pathology, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America. E Tabor, AM Di Bisceglie, and RH Purcell (eds). *Advances in Applied Biotechnology Series*, Vol 13. Gulf Printing Co. Houston, 1991; pp 77-89.
- Tomášek L, Darby SC, Swerdlow AJ, Placek V, Kunz E. Radon exposure and cancers other than lung-cancer among uranium miners in West Bohemia. *Lancet* 1993;341:919-23.
- Topinka J, Andrae U, Schwarz LR, Werner S, Schramm RJ, Wolff T. Persistence and accumulation of DNA adducts by the synthetic steroid cyproterone acetate in rat liver in vivo. 23rd Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society (EEMS) in Barcelona, Sept 27 - Oct 2, 1993 (poster).
- Trends der Leberkrebsinzidenz in Europäischen Krebsregistern. *Interner Forschungsbericht, ZEG Berlin* 1995

- Urbaneja-Arrue F, Aurrekoetxea-Agirre JJ, Echenagusia-Capelastegui V. Mortality among steel workers of the basque country. *Gac Sanit* 1995;9:287-294.
- Wang HW, You XJ, Qu YH, Wang WF, Wang D, Long YM et al. Investigation of cancer epidemiology and study of carcinogenic agents in the Shanghai rubber industry. *Cancer research* 1984;44:3101-04.
- Watanabe KK, Kang HK, Dalager NA. Cancer mortality risk among military participants of a 1958 atmospheric nuclear weapons test. *American Journal of Public Health* 1995;85(4):523-7.
- Watanabe S, Yamasaki S, Tanae A, Hibi I, Honna T. Three cases of hepatocellular carcinoma among cyproterone users. Letter to the editor. *Lancet* 1994; ii (344): 1567-8
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer* 1989; 43: 254-259.
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 182-185.
- Wiklund K, Holm LE. Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:657-64
- Wiklund K. Swedish agricultural workers. A group with a decreased risk of cancer. *Cancer* 1983;51:566-68.
- Wong O, Whorton MD, Foliart DE, Ragland D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. *American Journal of Industrial Medicine* 1991;20:317-34.
- World Health Organisation. Report of a WHO Scientific Group. Oral contraceptives and neoplasm. WHO Technical Report Series, World Health Organization, Geneva 1992; 817.
- World Health Organisation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hepatitis Viruses. IARC, Lyon 1994.

Anhang

Übersicht über die kooperierenden Zentren

GERMANY: H Lochs, W Wermke, B Eckert (HUB University Teaching Hospital Charité, Berlin); P Neuhaus, WO Bechstein, J Tio (FU University Teaching Hospital R Virchow, Berlin); J Boese-Landgraf, A Wagner (FU University Teaching Hospital B Franklin, Berlin); HH Pahlig, HH Greiner (Hospital Friedrichshain, Berlin); H Koop, P Flach, U Masisus (Klinikum Berlin-Buch Teaching Hospital, Internal Medicine); U Gottschalk (St Hedwigs Teaching Hospital, Berlin); T Sauerbruch, U Spengler (RFW-University Teaching Hospital, Bonn); F Kunzelmann, W Pilz, M Hoppe (Municipal Hospital Chemnitz); HD Saeger, M Kellner (CGC-University Teaching Hospital, Dresden); H Porst, L Hahn (Municipal Hospital Friedrichstadt, Dresden); EG Hahn, A C Herold, I Kopp (University Teaching Hospital, Erlangen); H Goebell, B Breuer-Katschinski, A Marr (University Teaching Hospital, Essen); A Encke, M Lorenz, J Richolt, H Petrowsky (JWG-University Teaching Hospital, Frankfurt/Main); B Ringe, FP Schulze (GAU University Teaching Hospital, Göttingen); Ch Broelsch, X Rogiers, C Brunken, C Hillert, K Puschel, A Heinemann (UKE University Teaching Hospital, Hamburg); R Pichlmayr, A Weimann, K J Oldhafer, FW Schwartz, M Schlaud, M P Manns, A Schüler, A. Schauer, A. Klein (Hannover Medical School); G Otto, HG Krumm (University Teaching Hospital, Heidelberg); A Hoffmann, U Merkel, H Bosseckert, J Scheele, O Wiesinger, K Schmidt (University Teaching Hospital Jena); D Henne-Bruns, B Kremer, Th Küchler, G Böttcher, UR Fölsch, C Stoffregen, V Böhme, G Lorentz (CA University Teaching Hospital Kiel); V Diehl, C Pohl, D Scholten (University Teaching Hospital, Köln); J Hauss, F Geißler (University Teaching Hospital, Leipzig); KH Meyer zum Büschenfelde, G Gerken, M Schnütgen (JG-University Teaching Hospital, Mainz); J Sturm, K Schuster, K Östreich (University Teaching Hospital, Mannheim); G Paumgartner, GR Pape, WH Caselmann, FW Schildberg, KW Jauch, KU Grützner (LM-University Teaching Hospital Großhadern, München); AS Kekulé, G Froesner (LM-University Max von Pettenkofer Institute, München); M Lustermann (Municipal Hospital Nordhausen); G Schott, M Hoppe, S Boethig (Municipal Hospital H Braun, Zwickau);

FRANCE: C Bréchet, C Bernard, MC de Lamberterie (INSERM U370, CHU Necker and Liver Unit, Institut Pasteur, Paris); Y Calmus (Hopital Cochin, Paris); C Vons (Hopital Antoine Beclere, Paris); JC Trinchet (Hopital Jean Verdier, Paris);

UNITED KINGDOM: R Williams, NV Naoumov, ME Cramp, HA Hodges (Kings College Hospital Institute of Liver Studies, London); C McCollum, GA Riley (Univ. Hospital of South Manchester, Birmingham Liver and Hepatobiliary Unit, Liverpool, Leeds);

ITALY: M Colombo, R Romeo, L Contu (Univ. Institute for Internal Medicine, Milan);

GREECE: SJ Hadziyannis, A Papakonstantinou (Academic Department of Medicine, Hippokration General Hospital, Athens);

SPAIN: J Rodés, JM Llovet (Hospital Clinic I Provincial de Barcelona); S Sans, G Paluzie (Institut d'Estudis de la Salut, Barcelona)

SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE: AR Feinstein (Yale University, New Haven, USA); C Bréchot (INSERM U370, Paris, France); V Beral (ICRF Cancer Epidemiology Unit, Oxford, UK); MP Manns (Medizinische Hochschule, Hannover, Germany); DB Thomas (Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA); S Watanabe (National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan); O Meirik (WHO HRP, Geneva, Switzerland); WO Spitzer (McGill University, Montreal, Canada);

MILTS STEERING COMMITTEE: AS Kekulé (LMU Universität, München, Germany); G Gerken (JGU Universität, Mainz, Germany); WO Bechstein (Virchow Klinikum, Humboldt University, Berlin, Germany); K W Jauch (LMU Universität, München, Germany); M Lorenz (JWG Universität, Frankfurt/Main, Germany); T Vogl (RV Universitätsklinikum, Berlin, Germany); A Weimann (Hannover Medical School, Germany)

MILTS INTERNATIONAL COORDINATING CENTRE : LA Heinemann, C Thiel, S Hollmann, KH Günther, S Möhner, W Barth, C Barth, K Martin (ZEG-Centre for Epidemiology and Health Research Berlin, Zepernick, Germany)

MILTS DATA MANAGEMENT CENTRE: T DoMinh, P Nischan, M Möhner, E Classen, L Gravens (ZEG-Centre for Epidemiology and Health Research Berlin, Zepernick, Germany)

STATISTICAL ADVISORY GROUP: I Guggenmoos-Holzmann (Free University, Institute Medical Statistics and Data Processing, Berlin, Germany); H. Brenner (Unit of

Epidemiology and Biostatistics, University Ulm, Germany); J Hanley (Dept. Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Canada); M Möhner (Institut for Epidemiology, GSF München, Germany)

LIVER PATHOLOGY ADVISORS: C Wittekind (Pathology, University Erlangen, Germany); M Dietel (Pathology, HUB University Teaching Hospital Charité, Berlin, Germany)

DIAGNOSIS EXPERT PANEL: H Koop (Klinikum Berlin-Buch, Teaching Hospital, Internal Medicine, Berlin, Germany); A Decker (Klinikum Berlin-Buch, Pathologisches Institut, Berlin, Germany).

Curriculum vitae

Klaas Heinemann

Geburtsdatum:	22. Mai 1974
Geburtsort:	Berlin
Eltern	Prof. Dr. sc. med. Dipl. Psych. Lothar Heinemann, geb. 19.8.41 Dr. sc. med. Gisela Heinemann, geb. 13.6.50
1980	Beginn der Schulausbildung: Max-Lenk-Schule Zepernick
1988-92	Spezialklasse für erweiterten neusprachlichen Unterricht
1992	Abitur (Durchschnittsnote 1.3)
1992/ 93	Highschool-Jahr in Lynn (Boston), MA, USA an der Classical-High-School
1993 WS	Beginn des Human-Medizin-Studiums an der Humboldt-Universität Berlin
1995	Ärztliche Vorprüfung
1996	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
4/ 99- 8/ 99	1. Trimester des PJ in der Franz-Volhard-Klinik (Kardiologie)
8/ 99- 12/ 99	2. Trimester des PJ im Galixto-Garcia-Hospital in Havanna/ Kuba (Chirurgie)
12/99- 3/ 00	3. Trimester des PJ im Royal Victoria Hospital der McGill-Universität in Montreal/ Kanada (Anästhesie und Intensivmedizin)

Erklärung an Eides Statt

Diese Dissertationsarbeit wurde von mir, Klaas Heinemann, selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. S.N. Willich danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen zur inhaltlichen und formalen Gestaltung dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Realisierung des Projekts und für die Überlassung der notwendigen Daten.